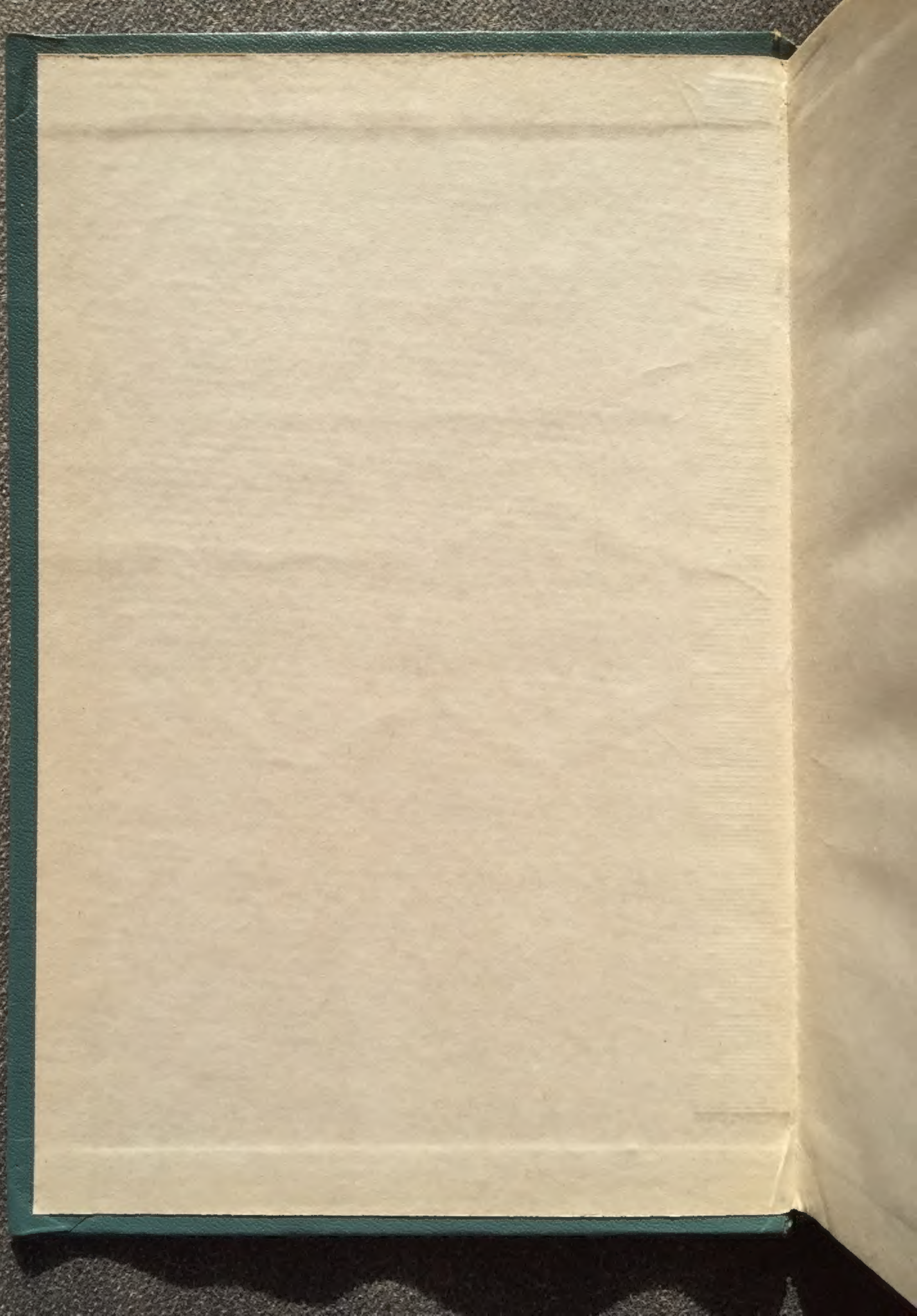


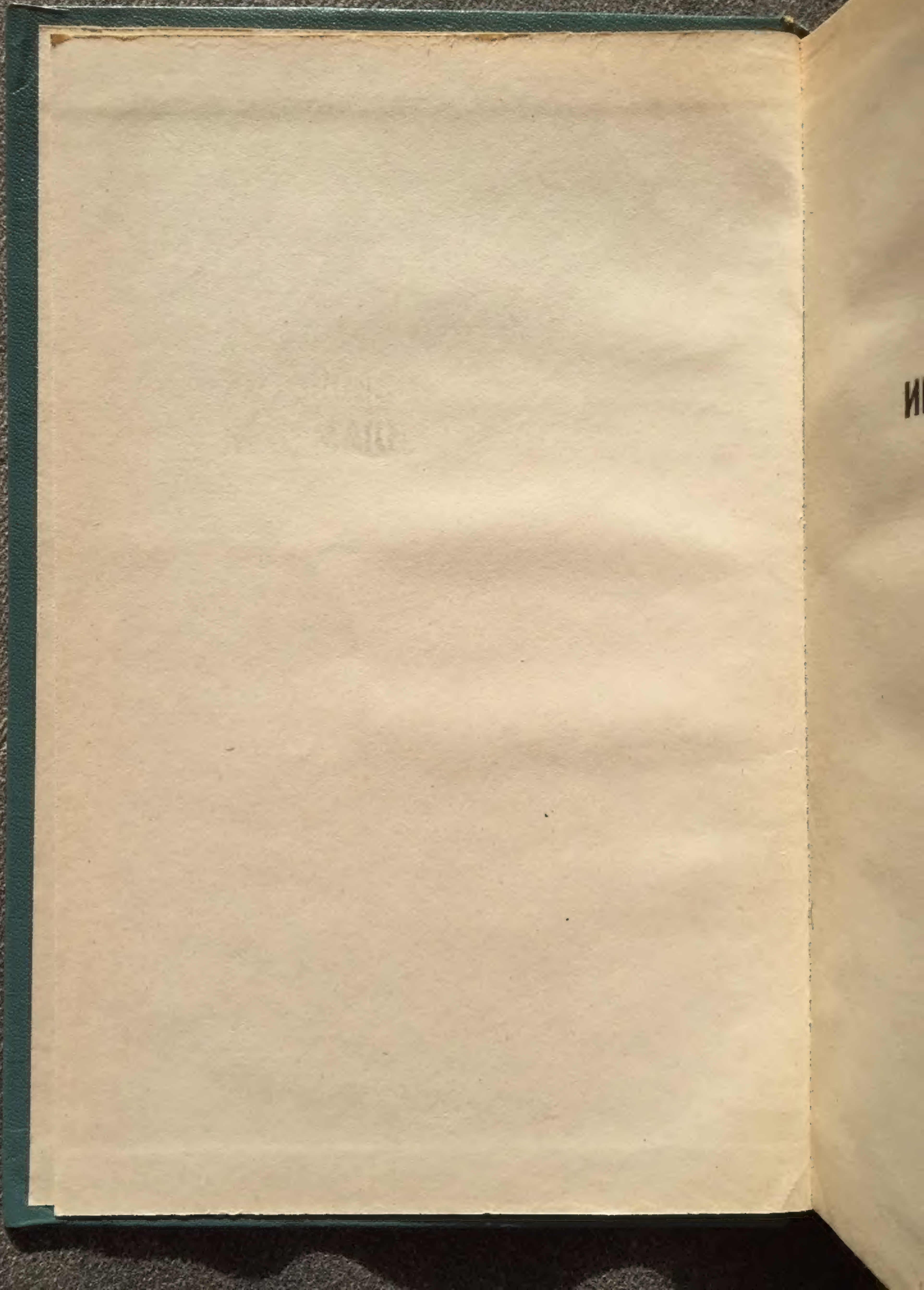
П.Г. ЖЕРЕБЧЕНКО
**ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ
СВОЙСТВА
ИНДОЛПЛАКИЛ-
АМИНОВ**





40

20



П. Г. ЖЕРЕБЧЕНКО

**ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ
СВОЙСТВА
ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ**



МОСКВА АТОМИЗДАТ 1971

П. Г. Жеребченко. Противолучевые свойства индолил-
алкиламинов. М., Атомиздат, 1971, 200 стр.

В предлагаемой работе обобщены многолетние исследования автора, а также литературные данные по радиозащитному действию большого числа веществ, относящихся к классу индолилалкиламинов.

Приведен анализ зависимости противолучевой активности и некоторых других фармакологических свойств индолилалкиламинов от их химического строения. Кроме того, излагаются данные об антагонизме и синергизме в радиозащитном действии, путях изменения токсичности радиопротекторов, особенностях защиты кроветворных органов, а также ведущих механизмах, определяющих противолучевую активность этого класса соединений.

Таблиц 71, библиография 101 назв., иллюстраций 34.

Защ
зирую
ляется
дой на
время
о чем б
довател
этапом
не толь
излучени
в таких
ные, каз
Нере
филактив
ошибочн
открытие
ний, на к
гии. Не б
ние ради
ческих ис
Наибо
ляются с
шую поло
ствам [1-
сейчас во
ров, обоб
А. С. Моз
П. П. Сак
менова и С
эрти и То
Основное в
веществам,
других кла
алкиламин
Еще 10-
логи знали
амину. Се
химии, уже
некоторых
чем у серот

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Л и т е р а т у р а	4
Глава 1. Связь между химическим строением и радиозащитными свойствами в ряду индолилалкиламинов	5
Общие сведения	5
Индолилалкиламины с замещением в индольном цикле	6
Индолилалкиламины с замещением в боковой цепи	19
Л и т е р а т у р а	30
Глава 2. Синергизм и потенцирование в радиозащитном действии при комбинированном применении веществ	32
Общие сведения	32
Комбинированное применение радиопротекторов и гипоксии	33
Применение серусодержащих радиопротекторов с веществами, вызывающими кислородное голодание, и некоторыми другими препаратами	34
Совместное применение различных серусодержащих веществ.	38
Применение амнотиолов и антимиототиков	40
Совместное применение различных нейротропных стимуляторов.	40
Совместное применение индолилалкиламинов с нейротропными и некоторыми другими веществами	41
Совместное применение индолилалкиламинов с серусодержащими веществами	43
Л и т е р а т у р а	50
Глава 3. Антагонизм в радиозащитном действии веществ	56
Антагонисты серусодержащих радиопротекторов	56
Антагонисты индолилалкиламинов и других биогенных аминов.	58
Понижение радиозащитного эффекта индолилалкиламинов при их	197

повторном применении или при введении после серусодержащих веществ	64
Л и т е р а т у р а	66
Глава 4. Изменение токсичности индолилалкиламинов и аминотиолов. .	69
Общие сведения	69
Усиление токсического действия	71
Ослабление токсического действия	79
Независимость противолучевого и токсического действия радио- протекторов	88
Л и т е р а т у р а	89
Глава 5. Защита от радиационного поражения кроветворных органов. .	93
Общие сведения	93
Защита гипоксией, серусодержащими и некоторыми другими веществами	95
Защита индолилалкиламинами при их отдельном и комбиниро- ванном применении	104
Л и т е р а т у р а	119
Глава 6. Защита с помощью индольных соединений в опытах in vitro. .	126
Общие сведения	126
Защита отдельных соединений	126
Защита простейших, бактерий и изолированных клеток млеко- питающих	131
Л и т е р а т у р а	134
Глава 7. Роль фармакологических свойств индолилалкиламинов в гипок- сическом механизме их радиозащитного действия	137
Реакция чувствительных к серотонину образований различных органов на индолилалкиламины	137
Сосудосуживающее действие индолилалкиламинов в условиях целостного организма	145
Влияние индолилалкиламинов на кровоснабжение кроветворных и некоторых других органов	151
Изменение напряжения кислорода в органах животных под вли- янием индолилалкиламинов	158
Л и т е р а т у р а	170
Глава 8. Окислительное дезаминирование и радиозащитный эффект ин- долилалкиламинов.	175
Общие сведения	175
Основные свойства MAO и влияние на ее активность ряда веществ .	176
Влияние ингибиторов MAO на противолучевую активность ин-	

долилалкиламинов	182
Связь между химическим строением индолилалкиламинов и их атакуемостью МАО	184
Влияние ингибиторов МАО на фармакологические свойства индо- лилалкиламинов	187
Литература	193

ВВЕДЕНИЕ

Защита организма животных от поражающего действия ионизирующего излучения с помощью химических соединений является одним из наиболее значимых итогов сравнительно молодой науки — радиобиологии. Если даже известные в настоящее время радиопротекторы не найдут практического применения, о чем без достаточных доказательств говорят некоторые исследователи, то их обнаружение и изучение явится необходимым этапом на пути поиска новых препаратов, способных защитить не только животных, но и человека от поражающего действия излучения. В век использования атомной энергии потребность в таких веществах никогда не упадет, несмотря на безграничные, казалось бы, возможности физической защиты.

Нередко приходится слышать, что средства химической профилактики обнаружены в результате эмпирического поиска. Это ошибочное мнение. Нетрудно убедиться в наличии связи между открытием радиопротекторов и развитием основных представлений, на которых строится фундамент современной радиобиологии. Не будет преувеличением, если мы скажем, что обнаружение радиопротекторов является квинтэссенцией радиобиологических исследований.

Наиболее многочисленной и хорошо изученной группой являются серусодержащие вещества. Их описание заняло большую половину страниц справочников по противолучевым средствам [1—3]. Результаты широких исследований, ведущихся сейчас во многих странах мира по изысканию радиопротекторов, обобщены в монографиях и обзорах Э. Я. Граевского, А. С. Мозжухина и Ф. Ю. Рачинского, Е. Ф. Романцева, П. П. Саксонова, В. В. Антипова и Б. И. Давыдова, Л. Ф. Семенова и С. П. Ярмоненко [4—11], а также в книгах Бака, Дорти и Томсона, переведенных на русский язык [12—15]. Основное внимание в этих изданиях отведено серусодержащим веществам, и только попутно рассматриваются препараты из других классов химических соединений, в том числе и индолилалкиламины.

Еще 10—15 лет назад класс индолилалкиламинов радиобиологи знали только по двум соединениям — серотонину и триптину. Сейчас, благодаря широким исследованиям в области химии, уже изучено около двухсот веществ этого класса, и у некоторых выявлена противолучевая активность не меньшая, чем у серотонина. Поэтому настало время говорить о проблеме

не одного серотонина, а всего класса веществ — индолилалкиламинов. По противолучевой активности они стоят почти на одном уровне с меркаптоалкиламинами, но их действие проявляется при значительно большем диапазоне доз. Имеется много данных, свидетельствующих о том, что механизм повышения радиорезистентности животных с помощью соединений упомянутых двух групп различен. Это открывает перспективу их совместного применения.

В литературе нередко данный класс веществ называют индоламинами [9, 13]. Но вряд ли это оправдано, хотя бы потому, что для проявления радиозащитного действия обязательным является наличие у соединений не одной аминокислотной, а всей боковой аминокислотной цепи довольно определенной структуры (см. гл. 1).

Вопросы химической защиты от излучений в настоящее время могут разрабатываться только благодаря комплексной работе химиков и радиобиологов. С большим удовлетворением мы — радиобиологи — участвовали в работе с коллективом химиков, возглавляемым Н. Н. Суворовым. Отдельные вопросы изучены в совместных исследованиях с Э. Я. Граевским, М. М. Константиновой, Г. А. Бузниковым, М. В. Святухиным, Л. Ф. Семеновым и др. Пользуюсь случаем, чтобы выразить сердечную благодарность сотрудникам и всем товарищам, принимавшим участие в течение нескольких лет в совместной работе.

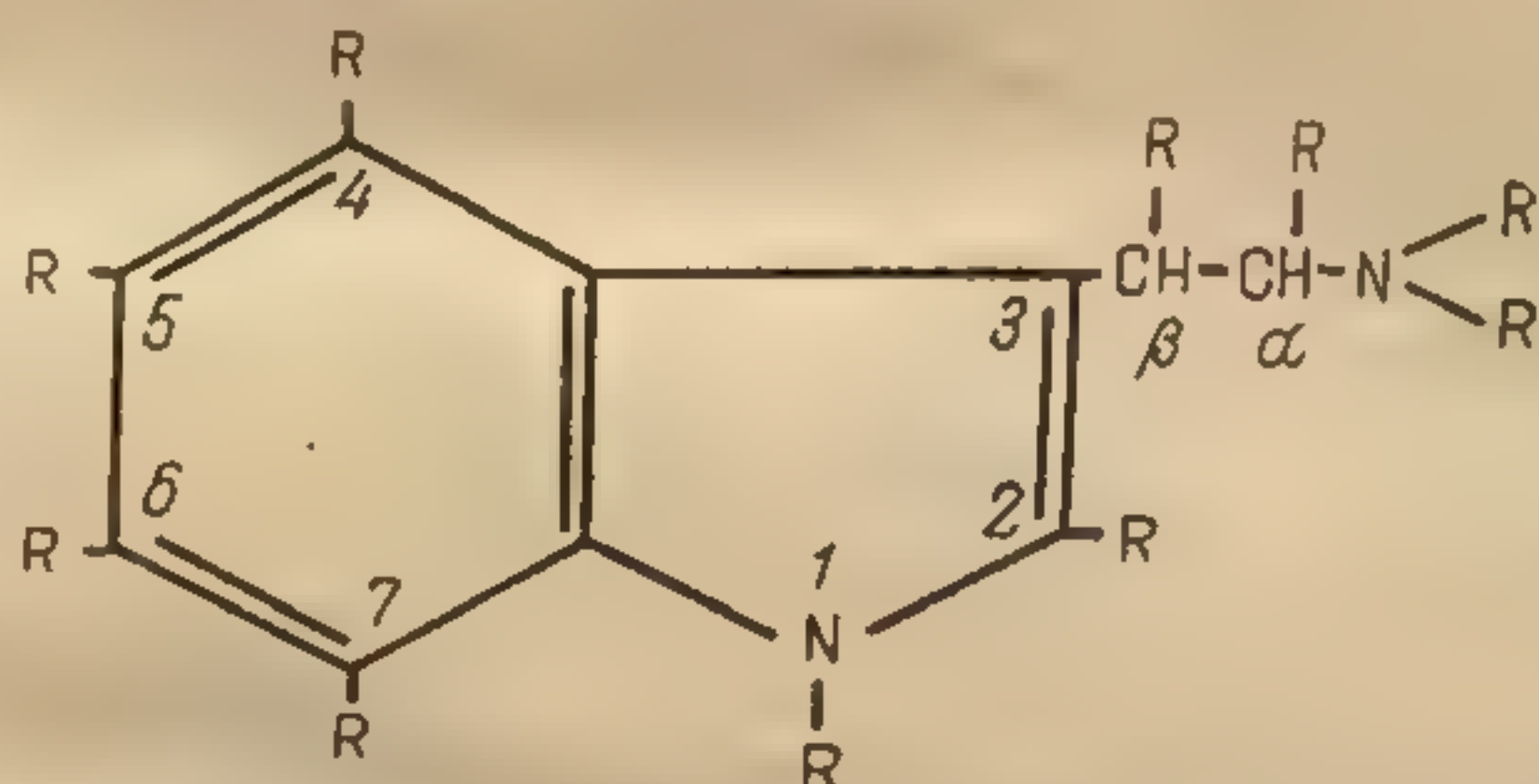
ЛИТЕРАТУРА

1. Тиунов Л. А. и др. Противолучевые средства. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1961.
2. Тиунов Л. А. и др. Противолучевые средства. М.—Л., «Наука», 1964.
3. Huber R., Spode E. Biologisch-chemischer Strahlenschutz. Eine Übersicht, Berlin, Acad. Verl., Bd., I, II, 1961.
4. Граевский Э. Я. «Ж. общей биологии», 24, № 3 (1963).
5. Граевский Э. Я. В кн. «Основы радиационной биологии». М., «Наука», 1964, стр. 283.
6. Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964.
7. Романцев Е. Ф. Радиация и химическая защита. Изд. 2. М., Атомиздат, 1968.
8. Саксонов П. П. и др. Проблемы космической биологии. М., «Наука», 1968.
9. Семенов Л. Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. Л., «Медицина», 1967.
10. Ярмоненко С. П. и др. В кн. «Итоги науки». М., Изд-во АН СССР, 1964, стр. 66.
11. Ярмоненко С. П. Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
12. Бак З., Александер П. Основы радиобиологии. Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1963.
13. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1968.
14. Доэрти Д. В кн. «Радиационная защита и восстановление». Перев. с англ. М., Атомиздат, 1964, стр. 49.
15. Томсон Дж. Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1964.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И РАДИОЗАЩИТНЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЯДУ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Вскоре после установления химической структуры 5-окситриптамина (серотонина) был осуществлен синтез не только этого вещества, но и многих других производных триптамина. Некоторые из них обследовались фармакологами [1—8], но сравнительно длительное время противолучевая активность была выявлена только у триптамина и серотонина [9—14]. Нами изучена связь между химическим строением и противолучевой активностью в ряду индолилалкиламинов и их амидных производных [15—22]. Позже по этому вопросу появились сообщения, к сожалению малочисленные, и других исследователей. Систематизированное изложение полученных результатов и обнаруженных при этом закономерностей с учетом имеющихся литературных данных приводится в настоящей главе. Установление связи между химическим строением соединений и их противолучевой активностью может дать многое не только для целенаправленных поисков новых препаратов, но и для выяснения механизма их радиозащитного действия.



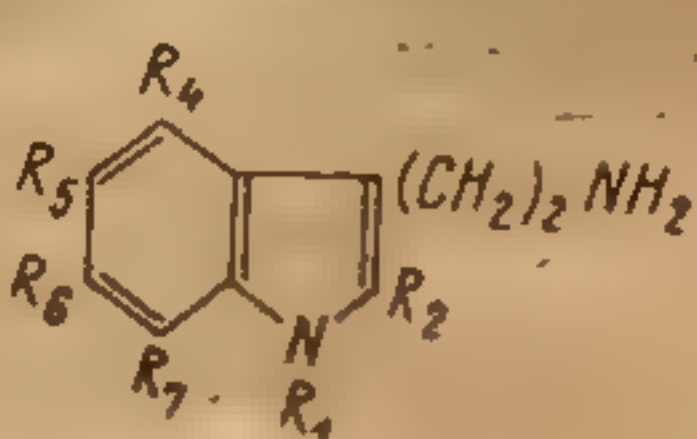
Из приведенной формулы видно, что в молекуле основного соединения в ряду индолилалкиламинов триптамина возможно замещение водорода на соответствующие радикалы в индольном цикле — в положениях 1, 2, 4, 5, 6 и 7, а также в аминоэтильной цепочке — в α - и β -положениях и в первичной аминогруппе. Кроме того, возможно удлинение боковой цепочки вследствие увеличения числа углеродных атомов, ее перемещение в другие положения, а также введение вместо аминной других группировок.

ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ С ЗАМЕЩЕНИЕМ В ИНДОЛЬНОМ ЦИКЛЕ

Метилпроизводные триптамина. По противолучевой активности все изученные амины сопоставлялись с триптамиином. Поэтому в большинстве опытов имелась дополнительная контрольная группа мышей, получавших этот препарат в дозе 100, 75 или 50 мг/кг. Близкие к этим дозы применяли и другие авторы [23]. Соединения, влияние которых на выживаемость облученных животных сравнивалось с триптамиином, применялись в эквимолярной с ним дозе.

На основании проведенных опытов (табл. 1) установлено, что лишь немногие вещества, в числе которых оказались 4-, 5- и 6-метилтриптамиин, уменьшали у мышей тяжесть лучевого поражения (доза 700 р). Это выразилось как в увеличении выживаемости, так и в удлинении средней продолжительности жизни павших животных.

Таблица 1
Радиозащитная активность метилзамещенных производных триптамина при внутрибрюшинном введении мышам

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n*	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки**
Физиологический раствор (контроль)	—	—	100	2	8,0
Триптамиин	—	75	130	20,8	13,7
1-Метилтриптамиин	R ₁ = CH ₃	82	50	10	10,3
2-Метилтриптамиин	R ₂ = CH ₃	82	70	7,0	8,7
4-Метилтриптамиин	R ₄ = CH ₃	82	69	30,3	11,1
5-Метилтриптамиин	R ₅ = CH ₃	82	70	25,4	13,3
6-Метилтриптамиин	R ₆ = CH ₃	82	70	30	11,1
7-Метилтриптамиин	R ₇ = CH ₃	82	80	5	9,9

* В этой и последующих таблицах n — число животных в опыте.

** Средняя продолжительность жизни приводится в отношении павших животных.

Исходя из предположения, позже получившего экспериментальное подтверждение, о том, что противолучевая активность индолилалкиламинов не находится в линейной зависимости от их дозы, были основания надеяться на более четкое обнаружение различий в эффективности при меньших дозах препаратов. Поэтому некоторые производные триптамина дополнительно изу-

чались в меньших дозах, эквимолярных 50 мг/кг триптамина. В этих условиях неэффективным оказался кроме упомянутых ранее еще и 6-метилтриптами (табл. 2).

Таблица 2
Радиозащитная активность метилпроизводных триптамина при внутрибрюшинном введении мышам (доза, эквимолярная 50 мг/кг триптамина)

Соединение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	50	2	8,0
Триптами	50	130	23,0	12,9
1-Метилтриптами	54	10	10,0	9,0
4-Метилтриптами	54	60	35,0	16,0
5-Метилтриптами	54	140	38,3	13,7
6-Метилтриптами	54	60	3,3	10,0
7-Метилтриптами	54	10	10,0	6,8

Из данных, приведенных в обеих таблицах, следует, что выживаемость животных, получавших 4-метилтриптами и особенно 5-метилтриптами, была более высокой по сравнению с теми, которым вводили триптами. Указанные различия для 5-метилтриптамина, обнаруженные в опытах, статистически достоверны ($P < 0,05$), а для 4-метилтриптамина только близки к достоверным ($P > 0,05$).

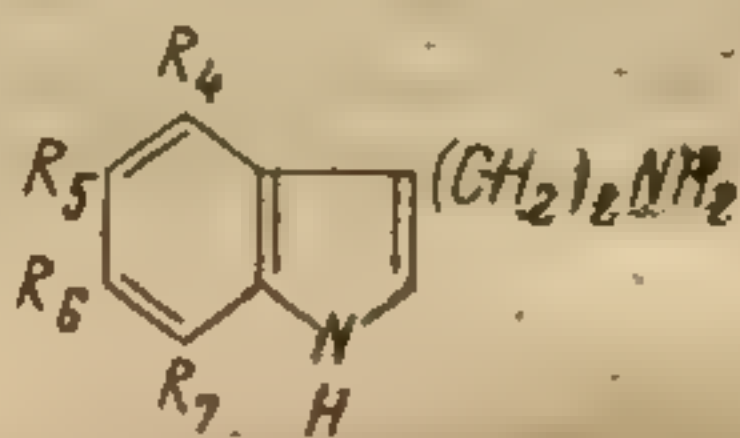
Следовательно, проведенные опыты показали, что при введении мышам больших доз индолилалкиламинов радиозащитная эффективность обнаруживается у 4-, 5- и 6-метилтриптамина. Замещения в положениях 1, 2 и 7 индольного цикла оказали отрицательное влияние на противолучевую активность веществ. При использовании меньших доз препаратов наибольшая эффективность выявлена у 5-метилтриптамина. Выживаемость мышей, получавших это соединение, была статистически достоверно больше, чем в группе животных, которым профилактически вводили просто триптами.

Галогенпроизводные триптамина. Результаты опытов по изучению радиозащитных свойств галогенпроизводных триптамина при внутрибрюшинном введении суммированы в табл. 3 (доза 700 р). Они показывают, что введение хлора в положение 6 индольного цикла сопровождается резким уменьшением, а в положения 4 и 7 — практически полным снятием противолучевой активности веществ.

В то же время 5-хлортриптами оказался высокоэффективным в радиозащитном отношении соединением. Выживаемость животных, получивших перед облучением это вещество, была заметно больше, чем при применении триптамина. Как и серотонин по литературным данным [10], 5-хлортриптами прояв-

Таблица 3

Радиозащитная активность галогенпроизводных триптамина у мышей
при внутрибрюшинном введении

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выжи- вае- мость, %	P к трипт- амину	Средняя продол- житель- ность жизни, сутки
Физиологический раствор (конт- роль)	—	—	90	3,3	—	8,9
Триптамин (контроль)	—	50	50	26	—	12,5
4-Хлортрипт- амин	R ₄ = Cl	60	30	0	<0,05	9,2
5-Хлортрипт- амин	R ₅ = Cl	60	50	68	<0,01	14
		45	60	40	—	10,9
		30	60	45	—	13,4
		15	60	28	—	11,1
		5	40	5	—	9,2
5-Бромтриптамин	R ₅ = Br	74	50	52	<0,01	16,9
5-Иодтриптамин	R ₅ = I	89	20	60	<0,01	15,7
5-Фтортриптамин	R ₅ = F	56	40	67,5	<0,01	16,1
		25	40	55	—	10,6
		10	40	17,5	—	10,0
6-Хлортрипт- амин	R ₆ = Cl	61	40	15	—	9,5
7-Хлортрипт- амин	R ₇ = Cl	61	30	0	<0,05	12,6

ляет профилактическое действие в большом диапазоне доз. Его эффективность была максимальной при дозе 60 мг/кг, но даже при дозе в четыре раза меньшей (15 мг/кг) еще отмечалась выживаемость облученных животных и удлинение средней продолжительности жизни.

Мало чем отличаются от 5-хлортриптамина его аналоги, имеющие в качестве заместителя в положении 5 индольного цикла другие галоиды — фтор, бром, иод. Радиозащитный эффект 5-фтор-, 5-бром- и 5-иодтриптамина был статистически достоверно выше, чем у триптамина. Следовательно, повышение противолучевой активности при введении заместителя в положение 5 индольного цикла индолилалкиламинов довольно убедительно подтверждается и этими опытами.

На примере 5-хлор- и 5-фтортриптамина можно проследить зависимость защитного эффекта от дозы препаратов. Увеличение дозы до 25—30 мг/кг приводит к значительному повышению противолучевой активности соединений. Дальнейшее увеличение дозы не бывает столь эффективным.

Возможность получения защитного эффекта при введении препаратов через рот имеет важное значение. При таком способе введения изучались защитные свойства 5-хлор- и 5-фтортриптамина. Оба амина при пероральном способе введения переносились мышами в значительно больших дозах, чем при внутрибрюшинном. Вероятно, это объясняется растянутым во времени всасыванием и тем, что в желудочно-кишечном тракте они частично подвергались дезаминированию, поэтому в кровь поступало не все вводимое количество вещества.

При этом способе применения оба соединения благоприятно влияли на выживаемость облученных в дозе 700 *p* животных (табл. 4). Однако увеличение выживаемости было заметно ниже, чем в случае внутрибрюшинного введения тех же аминов. Эти различия в эффективности не устранялись увеличением доз вещества.

Т а б л и ц а 4

Радиозащитная активность 5-хлор- и 5-фтортриптамина при введении мышам через рот за 30 мин до облучения

Соединение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к контролю	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	30	3,3	—	8,9
5-Хлортриптами	250	50	24	<0,02	10,7
	150	50	36	<0,01	10,9
	100	20	15	>0,1	12,7
5-Фтортриптами	300	40	22,5	<0,02	6,8
	200	40	31	<0,02	9,7
	100	40	0	—	8,5

В данном разделе были рассмотрены результаты опытов, характеризующие способность галогензамещенных производных триптамина влиять на тяжесть лучевого поражения у мышей. При этом выяснилось, что зависимость защитного действия от строения, обнаруженная при изучении предыдущей группы веществ, с еще большей определенностью вырисовывается на примере галогензамещенных производных. Существо этой зависимости можно сформулировать так: наличие заместителя в положении 5 индольного цикла усиливает, а в других положениях ослабляет противолучевую активность соединений.

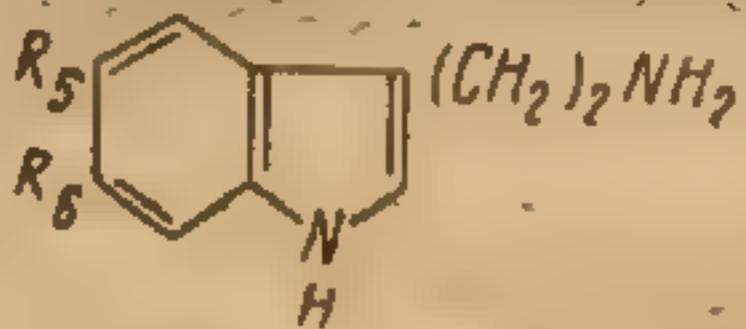
Окси- и метоксипроизводные триптамина. Эта группа веществ представляет особый интерес, так как и 5-окситриптами (серотонин), и 5-метокситриптами (мексамин) содержатся в организме животных и поэтому являются естественными для них веществами [24, 25].

Из числа оксипроизводных с триптамином сравнивались только серотонин и 6-окситриптами.

Полученные в этих опытах различия (табл. 5) были аналогичны описанным ранее — серотонин в эквимолярной дозе был более эффективен, чем триптамин, тогда как 6-окситриптамин совершенно не ослаблял у мышей поражающего действия излучения (доза 700 р).

Таблица 5

Радиозащитная активность некоторых оксипроизводных триптамина при внутрибрюшинном введении мышам

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
Триптамин	—	50	50	26	12,5
5-Окситриптамин	R ₅ = OH	55	30	43,3	10,2
5-Окситриптамин	R ₆ = OH	55	30	0	10,9

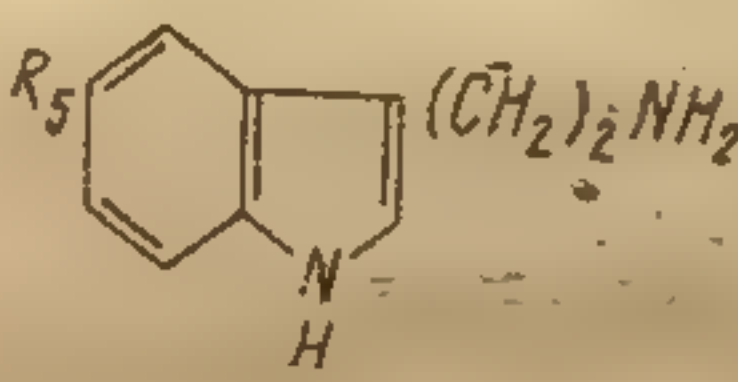
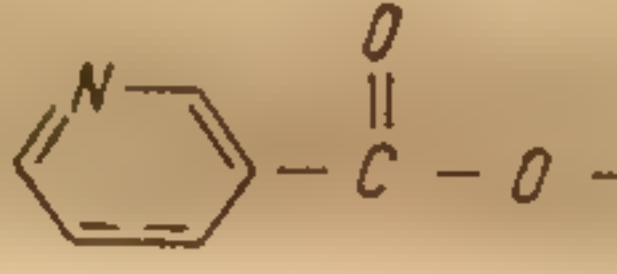
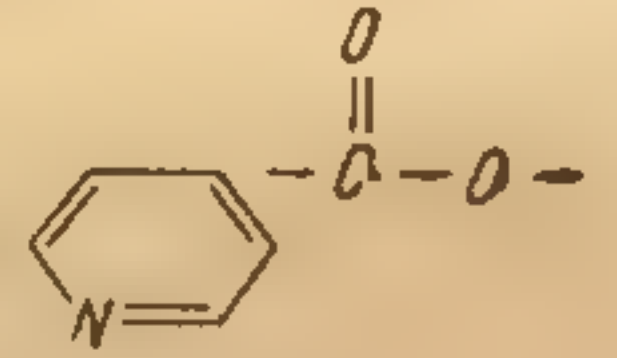
Бак, Александер и др. [9, 26, 27] приводят данные об одинаковой эффективности триптамина и серотонина. Между тем, кроме результатов наших опытов, в настоящее время уже имеется достаточно литературных данных [28—33], свидетельствующих о более выраженном радиозащитном действии серотонина по сравнению с триптамином. Наличие высокой эффективности у серотонина и отсутствие ее у аналогов этого вещества, имеющих оксигруппу в 4, 6 и 7 положениях индольного цикла, показано также в работах Дукора и Шуппли [34—36].

Для дальнейшего установления связи между химическим строением и противолучевой активностью последняя была изучена у некоторых эфиров серотонина. Все вещества вводили мышам внутрибрюшинно за 30 мин до облучения в дозе, эквимолярной 25 мг/кг серотонина по основанию. В этой небольшой дозе легче могли выявиться вещества, обладающие слабым радиозащитным действием.

Проведенное исследование (табл. 6) показало, что только 5-бензоплокситриптамин по противолучевой активности уступал серотонину. Слабый его радиозащитный эффект, вероятно, объясняется плохой растворимостью в воде. Выживаемость облученных мышей (γ-излучение в дозе 750 р) при профилактическом введении им остальных эфиров серотонина была такой же, как и при использовании исходного вещества; имеющиеся в таблице небольшие различия в эффективности препаратов статистически недостоверны. Из этого видно, что утяжеление эфирного радикала в положении 5 индольного цикла серотонина не сказывается на противолучевой активности соединения.

Таблица 6

Радиозащитная активность эфиров серотонина в опытах на мышах

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
Серотонин	$R_5 = \text{OH}$	50	50	62	7,2
5-Ацетилокситриптамин	$R_5 = \text{CH}_3\text{COO}$	25 31	40 20	45 50	4,5 12,5
5-Пропионилокситриптамин	$R_5 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$	33	30	60	16,5
5-Бензоилокситриптамин	$R_5 = \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$	39	20	25	10,8
5-Никотиноилокситриптамин	R_5 	39	70	45	8,6
5-Изоникотиноилокситриптамин	R_5 	39	20	60	6,0

Прежде чем излагать результаты опытов по изучению противолучевой активности метоксипроизводных триптамина, следует сделать несколько замечаний, касающихся влияния этих веществ на поведение животных. Обращает на себя внимание тот факт, что мексамин, подобно триптамину и его производным, имеющим в положении 5 атом галоида или оксигруппу, но в еще большей степени, вызывал у мышей состояние успокоения и депрессии. М. Д. Машковским и др. [24, 37—40] дан подробный фармакологический анализ этой особенности действия препарата.

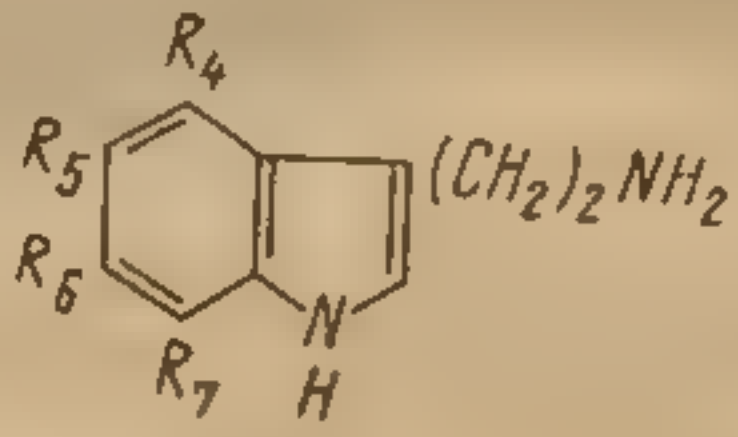
В токсических дозах 4-, 6- и 7-метокситриптамин вызывал у животных двигательное беспокойство и пиломоторную реакцию. Наиболее выраженными эти проявления были при применении 7-метокситриптамина. Такая же ответная реакция наблюдалась на введение 7-метил- и 7-хлортриптамина. Все это служит доказательством того, что отличия в фармакологических свойствах в ряду индолилалкиламинов также определяются положением заместителя в индольном цикле.

Рассмотрим теперь результаты опытов, характеризующие радиозащитную активность (доза 700 p) этой группы индолилал-

киламинов (табл. 7). Нетрудно убедиться, что мы снова сталкиваемся с уже описанной зависимостью: препарат с заместителем в положении 5 (мексамин) в эквимольной дозе (59 мг/кг) был более активным, чем триптамин, тогда как другие замещения индольного цикла (4-, 6- или 7-метокситриптамин) сопровождались потерей защитных свойств.

Таблица 7

Радиозащитная активность метоксипроизводных триптамина в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении

Соединение	Замещение 	Доза, мкг/кг	n	Выживаемость, %	Р к триптамину	Средняя продолжительность жизни, сутки
Триптамин (контроль)	—	50	50	26	—	12,5
4-Метокситриптамин	R ₄ = CH ₃ O R ₅ = CH ₃ O	59	30	6,6	<0,05	12,6
5-Метокситриптамин (мексамин)		150	40	25	—	14,0
		100	60	55	<0,01	13,8
		75	150	69,3	<0,01	13,9
		59	30	60	<0,01	15,1
		50	80	43,7	<0,05	14,2
		25	40	40	>0,05	12,8
		10	10	10	>0,05	9,6
6-Метокситриптамин	R ₆ = CH ₃ O R ₇ = CH ₃ O	5	10	10	>0,05	9,2
7-Метокситриптамин		59	60	3,2	<0,02	10,3
		59	60	4,8	<0,02	9,4

Противолучевая активность мексамина проявляется в большом диапазоне доз. Наибольшая выживаемость животных (69%) получена при применении препарата в дозе 75 мг/кг. Увеличение последней, как и уменьшение, приводило к снижению профилактического эффекта. Вероятно, в первом случае это было связано с недостаточностью дозы для проявления специфического действия, а во втором — с токсичностью, которая снижала выживаемость облученных животных.

Приведенные в табл. 7 данные характеризуют защитную активность мексамина при внутрибрюшинном его введении мышам за 5—10 мин до облучения. В других опытах [17] выяснилось, что он уменьшает поражающее действие излучения, будучи примененным и за более отдаленный период времени (1—2 ч). Максимальная выживаемость при этом равнялась 34%. В условиях кратковременного γ-облучения мышей установлено [41, 42], что величина радиозащитного эффекта достигает максимума уже при сравнительно небольшой дозе мексамина. Последую-

щее увеличение дозы вещества не повышает величины защитного действия, но увеличивает его продолжительность. Противолучевая активность мексамина (доза облучения 700 p) изучена также при введении его через рот, под кожу и в прямую кишку [17, 43] (табл. 8).

Таблица 8

Радиозащитная активность препаратов при введении их мышам через рот и подкожно [17]

Соединение	Способ введения	Время введения до облучения	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к контролю	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль) Мексамин	Внутрибрюшинно	—	—	90	2,2	—	8,3
	Через рот	20—30 мин	500*	10	40	<0,05	14,0
			400*	20	60	<0,01	12,4
			300	40	40	<0,01	13,7
	То же	10—15 мин	250	50	54	<0,01	12,3
			250	50	38	<0,01	12,6
		1 ч	250	50	40	<0,01	11,2
			250	50	40	<0,01	11,3
			250	50	32	<0,02	12,4
		3 ч	250	40	17,5	>0,05	11,1
			200	20	70	<0,01	12,0
	Подкожно	20—30 мин	75	30	60	<0,01	10,7
Серотонин Цистамин	Через рот	30 мин	250	30	0	—	7,7
		30 мин	400	50	8	>0,5	10,9
		1 ч	400	50	48	<0,01	13,8
		1,5 ч	400	70	38	<0,01	12,2

* При этих дозах отмечены единичные случаи гибели мышей от токсического действия препарата.

При приеме внутрь мексамин оказывал более длительное действие, чем при парентеральном способе, но все же если облучение отодвигалось более чем на 2 ч после приема препарата, то наступало заметное уменьшение выживаемости животных. Введенный через рот в тех же дозах серотонин не проявил активности, а цистамин давал примерно такую же выживаемость животных, как и мексамин, но в отличие от последнего его действие наступало не в первые 30 мин, а лишь спустя 1 ч после введения.

Радиозащитный эффект при внутреннем применении был достаточно выражен, если использовались сравнительно большие дозы протектора. Значительная выживаемость облученных животных отмечена также и при подкожном введении мексамина, но при этом наблюдались явления раздражения на месте инъекции. При введении препарата мышам в прямую кишку [43]

противолучевая активность была довольно высокой и проявлялась при дозе (75 мг/кг) заметно меньше, чем в случае применения через рот.

Радиозащитное действие мексамина изучалось не только на мышах, но и на крысах и обезьянах [17, 44]. Результаты этих опытов обобщены в табл. 9 и 10. При проведении исследований прежде всего выяснилось, что крысы переносят меньшие дозы мексамина, чем мыши. В этом отношении сохраняются видовые особенности реакции животных на препарат, установленные для серотонина [45, 46].

Таблица 9
Радиозащитная активность мексамина в опытах на крысах (доза 800 р)*

Соединение	Способ введения	Время введения до облучения, мин	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль) Мексамин	Внутрибрюшинно	5—10	—	30	6,6	12,7
	То же	5—10	20	30	63,3	16,2
	»	5—10	15	20	60	18,2
	»	5—10	10	20	55	13,9
	Через рот	20—30	100	20	50	18,3

* Р по отношению к контролю <0,01.

Таблица 10
Радиозащитная активность мексамина в опытах на обезьянах

Соединение	Способ введения	Время введения до облучения, мин	Доза, мг/кг	n	Число выживших	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль) Мексамин	Внутримышечно	—	—	6	0	9,2
	То же	10	25	7	1	17,3
	Через рот	30	250	8	3	14,0

Уже упоминалось, что в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении оптимальная защитная доза мексамина равнялась 75 мг/кг, а уменьшение ее до 10 мг/кг приводило к снижению выживаемости животных. Однако в опытах на крысах, как видно из табл. 9, даже доза 10 мг/кг была вполне достаточной, чтобы вызвать выраженный защитный эффект (выживаемость 55%). При введении препарата крысам через рот также требовалась гораздо меньшая его доза, чем мышам.

Из восьми обезьян, облученных в дозе 607 p на гамма-установке, которые получали этот препарат через рот в дозе 250 мг/кг, выжили три, тогда как в контроле все пали (см. табл. 10). Одновременно наблюдалось отчетливое удлинение продолжительности жизни павших животных. Худший результат получен при внутримышечном введении препарата, но это могло быть обусловлено также и недостаточным подбором дозы последнего, для чего требуется большее число животных.

При сопоставлении приведенных данных, характеризующих противолучевую активность мексамина у разных видов животных, можно легко убедиться в вариабельности защитных доз в зависимости от вида животных.

Очень важным является то, что при высокой чувствительности крыс к препарату они могут быть защищены меньшими его дозами, чем мыши. Поскольку указанные различия переносимости определяются видовыми особенностями фармакодинамики, есть основание предполагать, что защитный эффект этих веществ определяется действием их на состояние каких-то функций организма животных, о чем более подробно будет сказано в гл. 7.

Все результаты исследований, изложенные в настоящем разделе, свидетельствуют о сравнительно высокой противолучевой активности мексамина, в то время как другие метоксипроизводные триптамина, у которых та же замещающая группа находилась в других положениях, подобным действием не обладают. С учетом этих данных интересно было выяснить, как изменятся защитные свойства препаратов (облучение в дозе 700 p) в том случае, когда кроме метоксигруппы в положении 5 они будут иметь заместитель в каком-либо другом положении (табл. 11). Из пяти приведенных в таблице препаратов четыре первых оказались неэффективными. Два из них имели дополнительный заместитель только в положении 2, один — в положениях 1 и 2 и один — в положении 1 индольного цикла.

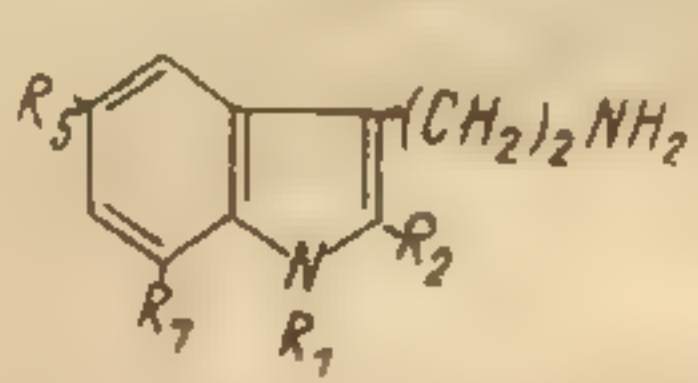
Результаты этих исследований находятся в соответствии с приведенными ранее опытами, в которых обнаружилось, что наличие метильной группы в этих положениях отрицательно влияет на противолучевую активность триптамина, а также и данными [21] о неэффективности тетра(4, 5, 6, 7)-метилтриптамина. Кроме того, и в литературе указывается на неэффективность 1-бензилтриптамина [28—29], BAS [30, 47] и 5-окси-1-метилтриптамина [36].

Следовательно, можно считать, что наличие заместителя в положениях 1 и 2 индольного цикла полностью снимает радио-защитный эффект индолилалкиламинов.

В то же время, как видно на примере 5-метокси-7-хлортриптамина, введение дополнительного заместителя в положение 7 заметно не уменьшило противолучевую активность мексамина, хотя 7-хлортриптами́н был совершенно неэффективным.

Таблица 11

Радиозащитная активность производных 5-метокситриптамина, имеющих дополнительные заместители в индольном цикле, в опытах на мышах

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
5-Метокси-1-метилтриптамин	$R_1 = \text{CH}_3; R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	27	40	7,5	8,4
5-Метокси-1-бензил-2-метилтриптамин (BAS)	$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2; R_2 = \text{CH}_3; R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	50 35	20 20	5 5	12 11,0
5-Метокси-2-карбокситриптамин	$R_2 = \text{COOH}; R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	87	70	4,3	
5-Метокси-2-метилтриптамин	$R_2 = \text{CH}_3; R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	27	30	0	6,2
5-Метокси-7-хлортриптамин	$R_5 = \text{CH}_3\text{O}; R_7 = \text{Cl}$	70	20	60	15,7

Подводя краткий итог приведенных в настоящем разделе опытов, в первую очередь следует отметить полное их совпадение с ранее полученными результатами. Наличие окси- или метоксигруппы в положении 5 индольного цикла усиливало, а в других положениях ослабляло или совершенно снимало противолучевую активность соединений. Исследованные эфиры серотонина по величине радиозащитного эффекта не уступали исходному соединению. Введение дополнительных замещающих групп в положения 1 или 2 молекулы мексамина сопровождалось потерей им радиозащитных свойств. В отличие от этого введение дополнительного заместителя (хлора) в положение 7 не оказывало заметного отрицательного влияния на противолучевое действие мексамина.

Эффективность мексамина обнаруживается также в опытах на обезьянах и крысах. Последние более чувствительны к этому препарату, чем мыши, но и радиозащитное действие у них проявляется при значительно меньших дозах. Профилактическое действие мексамина в опытах на мышах, крысах и обезьянах наблюдалось также при введении его животным в желудок. Серотонин при этом способе применения был неэффективным, несмотря на то, что он использовался в сравнительно большой дозе.

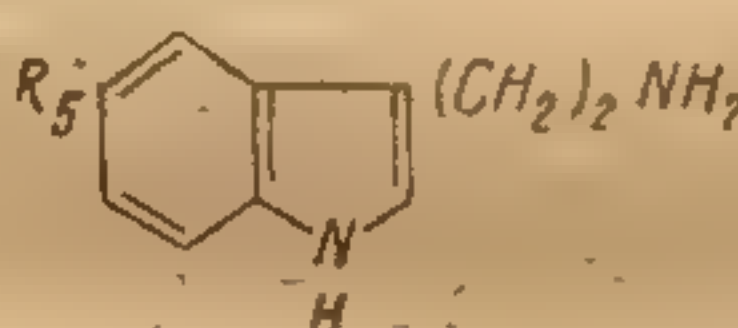
Значение химической структуры заместителя, находящегося в положении 5 индольного цикла, для радиозащитной активности индолилалкиламинов. Выше излагались результаты опытов

с изучением таких производных триптамина, у которых наличие замещающей группы в положении 5 индольного цикла усиливало их противолучевую активность. Возникает вопрос, будет ли это усиление наблюдаться при введении любого заместителя или оно в какой-то мере зависит от его химической структуры.

После обследования мексамина целесообразно было в первую очередь выяснить, как скажется на интересующих нас свойствах аминов наличие в положении 5 других алкоксигрупп, в том числе и с более длинной углеродной цепью. Данная группа веществ, как и мексамин, изучена в основном в опытах И. Г. Красных [17]. Кроме того, исследованы производные триптамина, имеющие в положении 5 ацетильный остаток, сульфамидную или некоторые другие группы [21].

Результаты проведенных опытов, суммированные в табл. 12, показывают, что алкоксизамещенные производные триптамина такие, как 5-этокс-, 5-пропокс- и 5-бутокситриптамин, имеющие заместители с более длинной цепью, чем мексамин, намного слабее, чем он, защищали животных от поражающего действия облучения в дозе 700 р. В этом они уступали даже триптамину. Совершенно не активными были 5-бензилокси- и 5-фенилокситриптамин. О первом из них имеются аналогичные литературные данные [33, 35]. Все перечисленные вещества отличаются

Таблица 12
Радиозащитная активность 5-алкоксипроизводных триптамина в опытах на мышах

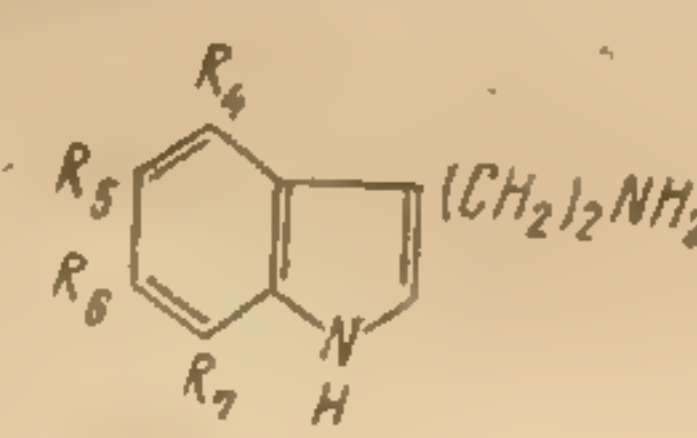
Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к контролю	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	—	30	0	—	8,9
Триптамин (контроль)	—	100	30	36,6	<0,01	12,7
5-Метокситриптамин	R ₅ = CH ₃ O	75	30	20	<0,05	11,3
		75	30	63,3	<0,01	15,4
		50	30	43,3	<0,01	13,5
5-Этокситриптамин	R ₅ = H ₅ C ₂ O	100	20	5	>0,05	7,0
		75	50	16	<0,05	9,8
		50	20	10	>0,1	7,0
5-Пропокситриптамин	R ₅ = H ₇ C ₃ O	75	30	16,6	<0,05	11,7
		50	30	13,3	<0,05	12,0
5-Бутокситриптамин	R ₅ = H ₉ C ₄ O	75	30	13,3	<0,05	12,3
		50	30	6	>0,5	11,0
5-Бензилокситриптамин	R ₅ = C ₆ H ₅ CH ₂ O	50	20	0	—	11,9
5-Фенилокситриптамин	R ₅ = C ₆ H ₅ O	50	10	0	—	10,3

высокой токсичностью. Но этим нельзя объяснить их слабый защитный эффект, так как он не увеличивался, а скорее имел тенденцию к уменьшению после снижения их дозы.

Не только утяжеленные алкоксизаместители, но и фенильная и сульфамидная группы, находящиеся в положении 5 индольного цикла триптамина, отрицательно влияли на его радио-защитную активность (табл. 13). Вместе с этим выявились новые химические группы, замещение которыми того же положения

Таблица 13

Радиозащитная активность производных триптамина, имеющих в положении 5 индольного цикла различные замещающие группы, в опытах на мышах

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к триптамину	Средняя продолжительность жизни, сутки
Триптамин (контроль)	—	50	70	31,1	—	12,3
5-Метокситриптамин (контроль)	R ₅ CH ₃ O	59	70	54,3	<0,02	12,5
5-Ацетилтриптамин	R ₅ = H ₃ CCO	63	70	54,3	<0,02	14,1
5-Этилтриптамин	R ₅ = H ₃ C ₂	58	20	65	<0,01	10,5
4, 5-Бензотриптамин	R _{4, 5} = H ₄ C ₆	66	50	48	>0,05	16,3
6, 7-Бензотриптамин	R _{6, 7} = H ₄ C ₆	50	70	71,4	<0,01	11,3
		66	70	10	<0,05	8,9
5-(N-диметил), сульфамидотриптамин	R ₅ = (CH ₃) ₂ NSOO	94	40	0	<0,05	9,6
5-Фенилтриптамин	R ₅ = C ₆ H ₅	50	20	10	<0,05	10,7

в молекуле триптамина приводило к усилению профилактических свойств. Так 5-этилтриптамин, 5-ацетилтриптамин и 4,5-бензотриптамин в этом отношении не отличались от мексамина. Почти неэффективным был 6,7-бензотриптамин.

Наличие высокой противолучевой активности у 5-этилтриптамина, описанное и другими авторами [29], представляется интересным, если учесть низкую эффективность близкого по строению вещества — 5-этокситриптамина.

В этих опытах все соединения, за исключением 5-фенилтриптамина, обладающего высокой токсичностью, применялись в дозах, эквимолярных 50 мг/кг триптамина. Введение животным 4,5-бензотриптамина в эквимолярной дозе (66 мг/кг) не вызывало их гибели, хотя и наблюдалась глубокая адинамия, по-видимому, связанная с токсическим действием вещества. Послед-

нее подтверждается тем, что уменьшение дозы препарата до 50 мг/кг привело к заметному увеличению радиозащитного эффекта.

Изученные бензотриптамины лишь условно могут рассматриваться как соответствующие замещенные производные триптамина. В действительности же по химическому строению они представляют производные другой конденсированной системы — бензиндола или нафтопиррола. И, несмотря на это, по радиозащитной активности 4,5-бензотриптамиин может быть приравнен к 5-замещенным, а 6,7-бензотриптамин — к 6-замещенным производным триптамина.

Из предыдущих разделов было видно, что замещение водорода в положении 5 метилом, окси-, метоксигруппой или галогеном усиливает противолучевую активность индолилалкиламинов. Результаты опытов настоящего раздела свидетельствуют о том, что и некоторые другие заместители могут быть использованы с таким же успехом. Но вместе с этим оказалось, что не каждый заместитель, находящийся в указанном положении, способен усилить радиозащитное действие. Так, удлинение цепи алкоксигруппы и введение некоторых других утяжеленных заместителей сопровождалось даже утратой соединениями радиозащитных свойств.

Широко распространено мнение о связи защитного действия серотонина с лабильностью оксигруппы. Однако в наших опытах защитные свойства триптамина усиливались введением различных заместителей, в том числе и инертных, например хлора. По-видимому, не удастся установить также прямой зависимости между электронной характеристикой заместителя и радиозащитной активностью соединения: среди активных препаратов были как с электронно-донорными заместителями (окси- и алкоксигруппы), так и с электронно-акцепторными (ацетильная). То же справедливо и для неактивных препаратов.


ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ С ЗАМЕЩЕНИЕМ В БОКОВОЙ ЦЕПИ

Производные с замещением в углеродной цепи. У всех рассмотренных ранее соединений, являющихся производными триптамина, имелись различные замещения в индольном цикле при полностью сохраненной аминоэтильной структуре их боковой цепи. Рассмотрим собственные и некоторые литературные данные по изучению радиозащитных свойств веществ, у которых проведено замещение в боковой цепи (в α - и β -положениях), удлинение ее, перемещение из положения 3 в 1 или введение радикалов в аминогруппу.

Как видно из представленных в табл. 14 данных, наличие заместителя в α - или β -положениях отрицательно сказалось на противолучевой активности триптамина (доза облучения 700 р).

Таблица 14

Радиозащитная активность индолилалкиламинов с замещением в боковой цепи
и изменением ее положения в опытах на мышах

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к контролю	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	—	40	3,0	—	8,7
Триптамин	—	50	130	23	<0,05	12,9
5-Метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NH_2$; $R_5 = CH_3O$	75	130	20,8	<0,05	13,7
α -Метилтриптамин	$R_3 = CH_2CHNH_2$	25	20	55	<0,01	13,0
		50	20	70	<0,01	6,6
		55	10	0	—	8,6
		82	10	0	—	9,4
α -Метил-5-хлор-триптамин	$R_3 = CH_2CHNH_2$; $R_5 = Cl$	65	40	12,5	>0,1	13,5
α -Метил-5-фтор-триптамин	$R_3 = CH_2CHNH_2$; $R_5 = F$	60	20	30	<0,05	6,5
β -Метилтриптамин	$R_3 = CH(CH_3)CH_2NH_2$	55	10	0	—	6,1
		82	60	4,8	>0,1	9,1
γ -Индолил-3-пропиламин	$R_3 = (CH_2)_3NH_2$	82	70	7	>0,1	8,3
γ -5-Метоксииндолил-3-пропиламин	$R_3 = (CH_2)_3NH_2$; $R_5 = CH_3O$	56	50	30	<0,05	10,0
δ -Индолил-3-бутиламин	$R_3 = (CH_2)_4NH_2$	87	70	4,3	>0,1	8,3
δ -5-Метоксииндолил-3-бутиламин	$R_3 = (CH_2)_4NH_2$; $R_5 = CH_3O$	99	50	0	—	8,9
Индолил-1-этиламин	$R_1 = (CH_2)_2NH_2$	50	10	0	—	9,0
		100	10	0	—	10,2

Некоторым радиозащитным действием обладали только соединения, имеющие, кроме того, еще дополнительное замещение в положении 5 индольного цикла, например α -метил-5-фтортриптамин.

Удлинение боковой цепи на один или два углеродных атома (γ -индолил-3-пропиламин и δ -индолил-3-бутиламин) или перемещение ее в положение 1 (индолил-1-этиламин) также сопровождается потерей соединением радиозащитного свойства. Однако γ -5-метоксииндолил-3-пропиламин обладал активностью, хотя и слабой. Следовательно, и в этом случае дополнительный

радикал в положении 5 благоприятно влияет на способность соединения повышать радиорезистентность животных. С аналогичным фактом мы уже встречались и ранее при сопоставлении противолучевой активности 7-хлортриптамина и 5-метокси-7-хлортриптамина.

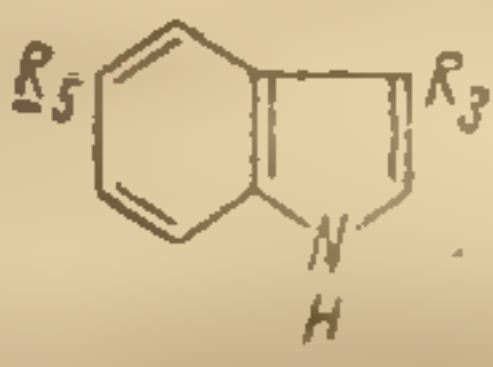
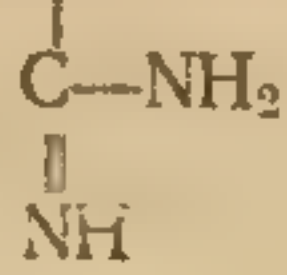
Производные с замещением по аминогруппе. Введение радикала в первичную аминогруппу также отрицательно сказывается на радиозащитной эффективности веществ (табл. 15). Это видно на примере N-моно- и N, N'-диметилтриптамина. Однако по литературным данным [34] 5-окси-N-монометилтриптамин при его профилактическом применении увеличивал выживаемость облученных животных. По-видимому, можно считать, что замена одного водорода первичной аминогруппы, при наличии радикала в положении 5 индольного цикла, не всегда сопровождается потерей протекторных свойств. Подтверждением этому может служить и наличие, хотя и слабого, защитного эффекта у N-(2-бутил)-5-метокситриптамина.

Нами приведено много примеров того, что введение дополнительного заместителя в положение 5 индольного цикла не только повышает противолучевую активность триптамина, но и приводит к появлению ее у неэффективных веществ. Все же последнее не распространяется на все изученные соединения. Так, удлинение боковой цепи до четырех углеродных атомов (δ-5-метоксииндолил-3-бутиламин), введение гуанидиновой группы или замещение обоих водородов первичной аминогруппы на метильные радикалы, как это видно на примере N, N'-диметил-5-метокситриптамина, а по данным других авторов [33, 48] и N, N'-диметил-5-окситриптамина, сопровождается полной потерей радиозащитных свойств, несмотря на наличие заместителя в положении 5 индольного цикла. То же отмечено [35] при введении одной или двух метильных групп в β-положение аминоэтильной цепи (β-метил- и β-диметил-5-окситриптамин), а также при замене аминогруппы на изотиоуреидо-, амидино- или тиосульфо-радикалы [21].

Таким образом, аминоэтильная структура боковой цепи, находящейся в положении 3 индольного цикла, лишенная каких-либо заместителей, является наиболее оптимальной для проявления радиозащитных свойств индолалкаламинов. При наличии дополнительного радикала в положении 5 индольного цикла противолучевая активность веществ, безусловно ослабленная, все же сохраняется, даже если происходит замещение α-положения аминоэтильной цепи, одного из водородов первичной аминогруппы или удлинение боковой цепи до трех углеродных атомов. Полной потерей радиозащитных свойств соединениями, даже содержащими метокси- или оксигруппы в положении 5, сопровождается: замещение обоих водородов первичной аминогруппы метильными радикалами или одного из них гуанидиногруппой, введение метильного заместителя в β-положение

Таблица 15

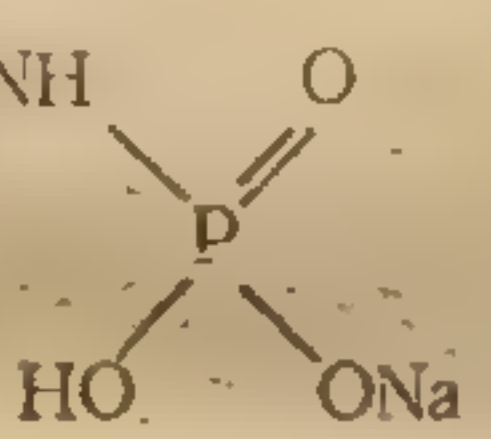
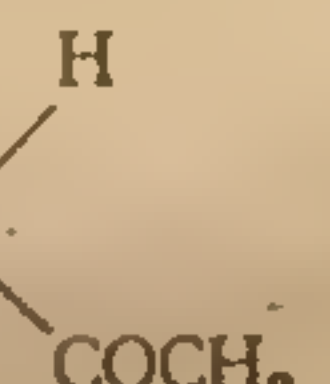
Радиозащитная активность индолалкиламинов с замещением по аминогруппе,
в опытах на мышах*

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к контролю	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	—	40	3	—	8,7
N-Монометилтриптамин	$R_3 = (\text{CH}_2)_2 \text{N} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	50	40	0	—	8,2
N, N'-Диметилтриптамин	$R_3 = (\text{CH}_2)_2 \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	55	30	6,6	>0,1	8,6
N, N'-Диметил-5-метокситриптамин	$R_3 = (\text{CH}_2)_2 \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	29	20	0	—	7,5
N-Изопропил-5-метокситриптамин	$R_3 = (\text{CH}_2)_2 \text{NHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	60	30	10	>0,1	9,6
N-(2-Бутил)-5-метокситриптамин	$R_3 = (\text{CH}_2)_2 \text{NHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ $R_5 = \text{CH}_3\text{O}$	65	30	23	<0,05	9,6
5-Метоксиндолил-3-этилгуанидин	$R_3 = \text{CH}_2\text{NH}; R_5 = \text{CH}_3\text{O}$ 	35 70	10 10	0 20	— >0,05	7,4 4,7

* Облучение в дозе 700 p.

Таблица 16

Радиозащитная активность амидов индолилалкиламинов в опытах на мышах

Соединение	Замещение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к контролю	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	—	20	0	—	8,8
Триптамиин	—	50	70	31,4	<0,05	12,3
Мексамина	$R_3 = (CH_2)_2NH_2; R_5 = CH_3O$	59	70	54	<0,01	12,5
Мононатриевая соль 5-метокси-индолил-3-этиламида фосфорной кислоты	$R_3 = (CH_2)_2NH$  $R_5 = CH_3O$	91	70	58,5	<0,01	14,4
N-Гликолоил-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHCOCH_2OH;$ $R_5 = CH_3O$	65	20	5	>0,1	10,3
N-Ацетил-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2N$  $R_5 = CH_3O$	100 75	20 10	0 0	>0,1 —	16,2 9,8
N-Уреидотриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NH-C(=O)-NH_2$ $R_5 = CH_3O$	50	10	0	—	9,0
N-Уреидо-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHC(=O)-NH_2$ $R_5 = CH_3O$	68	10	0	—	8,7
N-Тиоуреидо-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHC(=S)-NH_2$ $R_5 = CH_3O$	72	10	0	—	8,5
N-Тиоуреидо-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHC(=S)-NH_2$ $R_5 = CH_3O$	75 162	10 20	0 0	— —	10,0 10,8
	$R_5 = CH_3O$	498	10	0	—	8,6

Примечание. Все препараты, за исключением N-ацетил-5-метокситриптамиина, применялись в эквимольных дозах.

аминоэтильной цепи, удлинение ее более чем до трех углеродных атомов или замена аминогруппы другими радикалами, в том числе и обладающими основными свойствами.

Амиды. К числу производных индолилалкиламинов относятся и их амиды. После того как установлено [49], что гормон шишковидной железы по химическому строению является N-ацетил-5-метокситриптамином, амиды индолилалкиламинов все чаще обращают на себя внимание исследователей.

Уже говорилось о том, что замена одного водорода первичной аминогруппы у мексамина или серотонина на радикал не всегда приводит к потере радиозащитных свойств. Учитывая это, были основания ожидать, что в числе амидов будут обнаружены высокоэффективные в радиозащитном отношении вещества.

В проведенном исследовании [21, 50] в опытах на мышах изучены некоторые амиды, полученные взаимодействием триптамина, мексамина и серотонина с фосфорной, уксусной, гликолевой кислотами, с мочевиной и тиомочевиной, а также с рядом аминокислот. Последние могут рассматриваться как пептидные производные индолилалкиламинов.

Все препараты вводились мышам внутривентрально, преимущественно в количествах, эквивалентных 50 мг/кг триптамина или 59 мг/кг мексамина (в расчете на основание). Это давало возможность сопоставить защитный эффект новых веществ с действием исходных, хорошо изученных препаратов. Лишь некоторые из них применялись в других дозах.

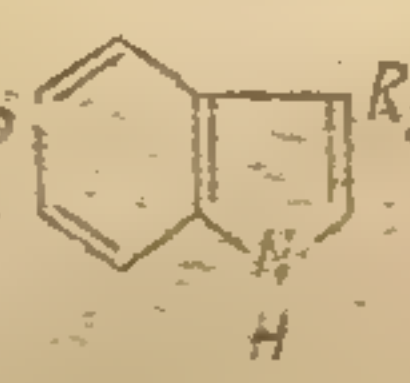
Установлено, что замещение одного водорода первичной аминогруппы остатком фосфорной кислоты почти не изменило, а гликолевой и уксусной — сняло противолучевую активность (доза 700 p) мексамина (табл. 16). О неэффективности N-ацетил-5-метокситриптамина имеются аналогичные литературные данные [34]. Не оказали влияния на выживаемость облученных животных также амиды триптамина и мексамина с мочевиной и амид мексамина с тиомочевиной. Анализируя приведенный материал, можно считать, что химическая структура заместителя в значительной мере определяет противолучевую активность амидов.

Неодинаково влияли на выживаемость облученных (доза 700 p) мышей и пептидные производные мексамина, имеющие замещения различными аминокислотами (табл. 17). Так, после образования амидной связи с γ -аминомасляной кислотой, β -аланином, L-триптофаном, 5-метокситриптофаном мексамин в значительной степени утрачивал радиозащитные свойства. Но они снижались лишь не намного в том случае, когда в молекулу мексамина вводили остатки L-валина, L-аргинина, α -аминомасляной или L-глутаминовой кислот.

Сравнительно высокая выживаемость мышей получена после применения N-L- α -аланил-, N-глицил- или N-глицил-глицил-

Радиозащитная активность пептидных производных мексамина и серотонина

Таблица 17

Соединение	Замещение 	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	Р к триптамину	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)		—	20	0	—	8,8
Триптамин (контроль)	$R_3 = (CH_2)_2 NH_2$	50	70	31,4	—	12,3
Мексамин (контроль)	$R_3 = (CH_2)_2 NH_2; R_5 = CH_3O$	59	70	54	$<0,05$	12,5
N-Глицил-5-метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCOCH_2NH_2; R_5 = CH_3O$	77	70	57	$<0,05$	16,4
N-Глицил-глицил-5-метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCOCH_2NHCOCH_2NH_2; R_5 = CH_3O$	95	40	57,5	$<0,05$	16,3
N-Глицил-5-окситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCOCH_2NH_2; R_5 = OH$	72	30	40	$>0,1$	14,5
N-L-α-Аланил-5-метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCOCH(NH_2)CH_3; R_5 = CH_3O$	80	40	50	$<0,05$	14,0
N-β-Аланил-5-метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCO(CH_2)_2 NH_2; R_5 = CH_3O$	80	40	12,5	$<0,05$	10,2
N-L-Глутаминил-5-метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCOCH(NH_2)(CH_2)_2 COOH; R_5 = CH_3O$	102	40	40	$>0,1$	14,8
N-L-Амино-α-бутирил-5-метокситриптамин	$R_3 = (CH_2)_2 NHCOCH(NH_2)CH_2CH_3; R_5 = CH_3O$	114	30	36,6	$>0,1$	9,4

Продолжение табл. 17

Соединение	Замещение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость %	P к триптамину	Средняя продолжительность жизни, сутки
N-L-Валил-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHCOCHCH \begin{array}{l} CH_3 \\ \\ NH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$ $R_5 = CH_3O$	124	20	35	>0,5	19
N-L-Аргинил-5-метокситриптамиин	$R_3 =$ $= (CH_2)_2NHCOCH(CH_2)_3NHC \begin{array}{l} =NH \\ \\ NH_2 \end{array}$ $R_5 = CH_3O$	135	30	20	>0,1	13,8
N-L-Триптофил-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHCOCHCH_2 \begin{array}{c} \text{Indole ring} \end{array}$ $R_5 = CH_3O$	117	30	10	<0,05	8,1
N-5-Метокситриптофил-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHCOCHCH_2 \begin{array}{c} \text{5-Methoxyindole ring} \end{array}$ $R_5 = CH_3O$	80	20	20	>0,1	9
N-γ-Аминобутирил-5-метокситриптамиин	$R_3 = (CH_2)_2NHCO(CH_2)_3NH_2;$ $R_5 = CH_3O$	50 75	30 20	10 5	<0,05 <0,02	13,8 12,6

Примечание. Все препараты, за исключением двух последних, применялись в эквивалентных дозах.

5-метокситриптамина. По эффективности все они не уступали исходному соединению мексамину, превосходя в этом отношении триптамин.

Зависимость радиозащитных свойств препаратов от химического строения заместителя по амидной связи особенно хорошо может быть иллюстрирована на примере N-L- α -аланил-5-метокситриптамина и N- β -аланил-5-метокситриптамина. В первом соединении для замещения использована широко распространенная в организме животных форма L- α -аланина, а во втором β -аланин, который в биологических объектах встречается крайне редко [51, 52]. И, как видно из табл. 17, они по-разному влияли на защитные свойства амина — введение остатка L- α -аланина их не изменило, а β -аланина резко снизило.

В связи с полученными нами результатами напомним, что добавлением в среду α -аланина, играющего определенную роль в метаболизме бактерий, можно защитить их от поражения, вызванного излучением, но подобным действием не обладает β -аланин, не участвующий у них в биохимических реакциях [53]. Вместе с этим показано наличие одинакового пострадиационного защитного эффекта у α - и β -аланина при облучении семян ячменя [54], а также профилактического и пострадиационного защитного действия при облучении клеток асцита карциномы Эрлиха [55]. В опытах на мышах также не выявлено различий в противолучевой активности при введении им D- α -аланина, L- α -аланина или β -аланина [56].

Из этого видно, что у различных биологических объектов α -аланин и β -аланин могут обладать как одинаковой, так и разной активностью. Но, несмотря на отсутствие у мышей различий в эффективности этих аминокислот [56], они, участвуя в амидообразовании, по-разному влияют на радиозащитное действие исходного вещества — мексамина. Это, как и данные, полученные при изучении других амидов, с несомненностью указывает на исключительно важное значение характера заместителя для противолучевой активности амидов индолилалкиламинов.

Среди пептидных производных мексамина пока еще не обнаружено веществ, применение которых давало бы большую выживаемость облученных животных по сравнению с исходным соединением. Однако, несмотря на это, данный ряд заслуживает дальнейшего изучения, так как открывается возможность получения новых веществ с иными физико-химическими и, вероятно, фармакологическими свойствами. Это, безусловно, расширяет пути поисков средств химической защиты в ряду индолилалкиламинов.

В настоящей главе была поставлена задача выяснить, существует ли связь между химическим строением и радиозащитными свойствами в ряду индолилалкиламинов. При этом обнаружилось наличие вполне определенной зависимости. Используя

соединения, имеющие различные заместители в виде галогена, окси-, метокси-, метильной и некоторых других групп, удалось показать неравноценность замещения отдельных положений индольного цикла и аминоэтильной цепочки с точки зрения получения эффективных радиопротекторов. Обнаружено, что многие заместители, находясь в положении 5, способны усиливать, а в 1, 2, 4, 6 и 7, наоборот, ослаблять или снимать противолучевую активность триптамина. Такой же результат, как в последнем случае, достигается удлинением боковой цепи на один или два углеродных атома, введением метильной группы в α -, β -положения боковой цепи, в первичную аминогруппу или замещением последней на другие радикалы — остатки мочевины, тиомочевины, изотиомочевины, гуанидина, амидина или тиосерной кислоты.

Любопытно, что некоторые совершенно неэффективные в радиозащитном отношении производные триптамина приобретают профилактические свойства при наличии дополнительного заместителя в положении 5 индольного цикла. Это наблюдается, если соединение имеет заместитель в положении 7 индольного цикла, в α -положении аминоэтильной цепи, в первичной аминогруппе и в том случае, когда боковая цепь удлинена до трех углеродных атомов.

Сохранение противолучевой активности мексамина и серотонина обнаружено также при замещении водорода аминогруппы по типу амидной связи на остаток фосфорной кислоты или некоторых аминокислот.

Однако даже при наличии дополнительного заместителя в положении 5 вещества теряли радиозащитные свойства, если они содержали заместитель в виде метила в положении 1 или 2 индольного цикла, в β -положении аминоэтильной цепи, или если происходило удлинение боковой цепи более чем на три углеродных атома, замещение метильным радикалом обоих водородов первичной аминогруппы, а также замена последней на другие алкильные или ацильные радикалы.

Радиозащитное действие индолилалкиламинов, как оказалось, определяется не только положением заместителя, но и его химической природой. Это видно из того, что при утяжелении алкоксизаместителя в положении 5 или введении в него сульфамидной группы защитная активность соединений резко снижается. Такая зависимость противолучевой активности веществ от характера заместителя наблюдается также и для амидов мексамина. Так, амиды мексамина с уксусной и гликолевой кислотами или β -аланином не обладают радиозащитным действием, тогда как его амиды с фосфорной кислотой, глицином, L- α -аланином по эффективности не отличаются от исходного соединения.

В начале этой главы мы уже останавливались на литературных данных о высокой противолучевой активности серотонина.

Приведенный экспериментальный материал показывает, что в наименьшей степени эти свойства выражены у целой группы препаратов: эфиров серотонина, 5-бром-, 5-иод-, 5-хлор-, 5-фтор-, 5-ацетил-, 5-этил-, 4,5-бензотриптамина, мексамина и ряда амидных производных последнего. Можно твердо надеяться, что установленная зависимость между химическим строением и радиозащитным действием будет способствовать синтезу новых высокоэффективных соединений этого класса.

В литературе имеется указание Ренсона [48] о неэффективности мексамина, буфотенина (5-окси-N, N-деметилтриптамина) и некоторых других соединений. По мнению автора, его результаты подтверждают теоретические воззрения Бака и Александра [26] о конкурентном механизме действия индолилалкиламинов, поскольку у первого из упомянутых аминов было проведено прикрытие метилом оксигруппы, а у второго — первичной аминогруппы, которым приписывается участие в перехвате свободных радикалов.

Ренсон в своих исследованиях использовал мышей линии C57 Bl, а в наших опытах были белые беспородные мыши. Можно было думать, что в этом кроется причина расхождений полученных результатов. Для проверки автором совместно с М. В. Святухиным и др. [57] изучалось радиозащитное действие мексамина в опытах на черных мышах линии C57 Bl. Результаты опытов показали, что профилактический эффект препарата у мышей этой линии не менее выражен, чем у белых беспородных. Видимо, Ренсон допустил какую-то методическую погрешность в своих опытах.

В настоящее время, кроме наших данных, уже имеются многочисленные сообщения о высокой радиозащитной эффективности мексамина при воздействии на животных γ - и рентгеновского излучений [29, 35, 36, 58—64], протонов высоких энергий [58, 59, 62, 63] и β -частиц [65, 66].

Высокую противолучевую активность серотонина сторонники его конкурентного механизма действия связывают с наличием оксигруппы, сообщаящей молекуле лабильность. Однако в наших опытах выяснилось, что усиление защитных свойств наблюдается и в том случае, когда в положении 5 имеется атом галогена или ацетильная группа, которые должны, наоборот, стабилизировать молекулу триптамина.

При изучении видовых особенностей токсического и противолучевого действия мексамина обнаружилось, что у более чувствительных к нему крыс защитный эффект вызывается такими малыми дозами этого препарата, которые не предохраняли от лучевой гибели менее чувствительных к нему мышей. Токсическая и оптимальная защитная доза для мышей была больше, чем для крыс. Этот параллелизм наводит на мысль о том, что в механизме противолучевого действия индолилалкиламинов не

последнюю роль играет их способность изменять функциональное состояние животных в момент облучения.

Очень возможно, что наличие указанных заместителей в положении 5 делает эти соединения сходными с серотонином и тем облегчает в организме животных их взаимодействие с чувствительными к нему образованиями — рецепторами. Подробно этот вопрос будет рассмотрен в гл. 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Page J. H. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 105, 1, 58 (1952).
2. Quadbeck G., Rohm E. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 297, 3—6, 229 (1954).
3. Barlow R. B. Brit. J. Pharmacol and Chemotherapy, 14, 1, 99 (1959).
4. Barlow R. B., Khan I. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 14, 2, 265 (1959).
5. Vane J. R. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 14, 1, 87 (1959).
6. Barczynski T. Dissert. pharmac. PAN., 11, 4, 297 (1959).
7. Greenberg M. J. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 15, 3, 375 (1960).
8. Ederly H., Scholtzberg-Poroth G. Experientia, 16, 5, 200 (1960).
9. Bacq Z., Herve A. Schweiz. med. Wochenschr., 40, 1018 (1952).
10. Gray J. et al. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 80, 4 601 (1952).
11. Langendorff H., Koch R. Strahlentherapie, 102, 1, 58 (1957).
12. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 104, 3, 338 (1957).
13. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 108, 1, 57 (1959).
14. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 109, 4, 554 (1959).
15. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Тезисы докладов научной конференции по вопросам изыскания средств профилактики и лечения лучевой болезни». Л., ВМОЛА им. С. М. Кирова, 1960, стр. 15.
16. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 6, 8, 27 (1961).
17. Красных И. Г. и др. «Радиобиология», 2, 1, 156 (1962).
18. Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н. «Радиобиология», 3, 4, 595 (1963).
19. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Т. 150. Л., ВМОЛА им. С. М. Кирова, 1963, стр. 33.
20. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». Под ред. А. В. Лебединского. М., «Медицина», 1964, стр. 193.
21. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМОЛА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 80.
22. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Тезисы II Всесоюзного colloquium по химии индольных соединений». Кишинев, АН ССР, 1967.
23. Бак З. В кн. «Радиобиология (основные черты действия излучений на живые организмы)». Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1955, стр. 48.
24. Машковский М. Д. В кн. «Ученые записки Института фармакологии и химиотерапии АМН СССР. Современные проблемы фармакологии». Т. 3. М., Медгиз, 1963, стр. 24.
25. Kveder S., McIssac W. M. J. Biol. Chem., 236, 3214 (1961).
26. Bacq Z., Alexander P. Fundamentals of Radiobiology, Pergamon Press (1961).
27. Alexander P. P. et al. Radiation Res., 2, 4, 392 (1955).
28. Семенов Л. Ф. «Мед. радиология», 55, 5, 47 (1960).
29. Семенов Л. Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. М.—Л., «Медицина», 1967, стр. 72.
30. Vanden Brenk H. A. S., Elliot K., Nature, 182, 4648, 1506 (1958).
31. Van den Brenk H. A. S., Haas M. International J. Radiation Biology, 3, 1, 73 (1961).

32. Van der Meer C., Van Bèkkum D. W. *International J. Radiation Biology*, 3, 3, 328 (1961).
33. Supek Z. et al. *International J. Radiation Biology*, 4, 1, 111 (1961).
34. Ducor P., Schuppli R. *Experientia*, 17, 6, 257 (1961).
35. Ducor P. *Experientia*, 18, 11, 513 (1962).
36. Ducor P. *Strahlentherapie*, 117, 3, 330 (1962).
37. Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. «Фармакология и токсикология», 26, 1, 10 (1963).
38. Арутюнян Г. С. и др. «Фармакология и токсикология», 27, 6, 681 (1964).
39. Арутюнян Г. С. В кн. «Фармакология и химия». Материалы XI Всесоюзной конференции фармакологов, посвященной 100-летию со дня рождения Н. П. Кравкова. М., 1965, стр. 19.
40. Арутюнян Г. С., Рощина Л. Ф. «Фармакология и токсикология», 29, 3, 267 (1966).
41. Ярмоненко С. П. Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
42. Ярмоненко С. П. и др. «Радиобиология», 10, 1, 78 (1970).
43. Ярмоненко С. П., Палыга Г. Ф. «Мед. радиология», 9, 3, 66 (1964).
44. Красных И. Г. и др. «Радиобиология», 3, 2, 259 (1963).
45. Bagik H. et al. *Ann. med. psychol.*, 1, 1, 115 (1958).
46. Чернов Г. А., Липац А. Л. «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», 2, 4, 57 (1958).
47. Захарьевский А. С. В кн. «Фармакология и токсикология химических соединений». Сб. научных трудов Минского мед. ин-та. Т. 23. 1959, стр. 109.
48. Renson J. *Arch. internat. physiol. et bioch.*, 68, 3, 531 (1960).
49. Lerner A. et al. *J. Biol. Chem.*, 235, 1992 (1960).
50. Жеребченко П. Г. Радиозащитные свойства индоллалкиламинов. Диссертация. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1964.
51. Браунштейн А. Е. Биохимия аминокислотного обмена. М., Изд-во АН СССР, 1949.
52. Майстер А. Биохимия аминокислот. Перев. с англ. М., изд-во иностр. лит., 1961.
53. Stapleton G. E. *J. Bacteriol.*, 63, 6, 805 (1952).
54. Шапиро Н. И., Протопопова Е. М. (Бочарова Е. М.). «Радиобиология», 2, 3, 485 (1965).
55. Брегадзе И. Ф. «Радиобиология», 5, 1, 97 (1965).
56. Vasc Z. *Acta radiol.*, 41, 1, 47 (1954).
57. Святухин М. В. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». Под ред. А. В. Лебединского. М., «Медицина», 1964, стр. 123.
58. Ярмоненко С. П. В кн. «Материалы по биологическому действию протонов высоких энергий». АМН СССР, 1962, стр. 50.
59. Ярмоненко С. П. «Радиобиология», 2, 1, 125 (1962).
60. Ярмоненко С. П. «Мед. радиология», 8, 6, 32 (1963).
61. Ярмоненко С. П. «Вестн. Акад. мед. наук СССР», № 7, 66 (1964).
62. Шашков В. С. и др. «Космические исследования», 2, 4, 641 (1964).
63. Антипов В. В. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМОЛА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 21.
64. Бычкова И. Б., Богатырев А. В. «Докл. АН СССР», 161, 3, 704 (1965).
65. Тургунов М. Б. Диссертация. М., Ин-т эксперим. и клинической онкологии АМН СССР, 1965.
66. Тургунов М. Б. и др. «Мед. радиология», 9, 3, 7 (1964).

СИНЕРГИЗМ И ПОТЕНЦИРОВАНИЕ В РАДИОЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ВЕЩЕСТВ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В литературе накопилось достаточно фактов, позволяющих предполагать наличие у различных противолучевых средств неодинаковых механизмов радиозащитного действия. Уже сравнительно давно многие исследователи [1—8] пришли к убеждению, что противолучевая активность большинства аминотиолов не зависит от вызываемых ими изменений физиологических функций организма животных. Радиозащитное действие этих веществ проявляется в одинаковой мере на клеточном, субклеточном и организменном уровнях. В противоположность этому другие соединения, например биогенные амины, оказывают противолучевое действие преимущественно на организменном уровне и при условии сохранения их фармакологической активности.

В работах [9—20] показано (см. гл. 7), что биогенные амины, некоторые анальгетики, нитрит натрия, дитиолы вызывают у животных в кроветворных органах состояние гипоксии, которая обуславливает их радиозащитное действие. В то же время при введении цистеина, глутатиона, цистаминна или АЭТ в кроветворных органах не наблюдается существенных изменений в напряжении кислорода [3, 11, 13, 19, 21—23]. Кроме того, выяснилось [22, 24—26], что дыхание животных чистым кислородом под давлением почти полностью снимает радиозащитный эффект гистамина, адреналина, индолилалкиламинов, нитрита натрия и мало влияет на противолучевую активность веществ группы цистеин-цистеаминна или АЭТ.

Большая группа биогенных аминов, обладающих способностью ослаблять у животных тяжесть лучевого поражения, характеризуется выраженной индивидуальностью фармакодинамики. Последнее послужило основанием [27] для всестороннего изучения комбинированного применения этих веществ с целью повышения их противолучевой активности и выяснения механизма действия.

Исследования по комбинированному использованию химических средств защиты от поражающего действия ионизирующего излучения появились уже в начале пятидесятых годов и преследовали следующие цели: 1) выяснить сходство и различие в

механизме действия отдельных радиопротекторов, а также радиопротекторов и гипоксии; 2) получить более высокую защиту комбинацией радиопротекторов с общей или местной гипоксией, частичным экранированием, пересадкой костного мозга (селезенки) или сочетанием противолучевых препаратов с неодинаковым механизмом действия; 3) ослабить токсическое влияние отдельных радиопротекторов в результате использования дополнительных фармакологических средств.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОПРОТЕКТОРОВ И ГИПОКСИИ

Наиболее полно в литературе освещен вопрос о взаимном влиянии на радиорезистентность животных гипоксии и различных противолучевых препаратов. Мейер и Патт [28], по-видимому, были первыми исследователями, столкнувшимися с фактом увеличения радиозащитного эффекта цистеина при облучении мышей в атмосфере с низким содержанием кислорода. Через год появилась работа Девика [29], а затем Лоте и Девика [30], в которых также указывалось на значительное повышение защитного эффекта при сочетании гипоксии с одновременным применением L-, D-цистеина или цистеамина. Аналогичный результат известен из работ других авторов [31, 32].

Повышение эффективности цистеамина на фоне гипоксии наблюдалось не только при воздействии рентгеновского или γ -излучения, но и электронов с энергией 8 Мэв [33]. Фактор уменьшения дозы в этих условиях достигал 2,8, тогда как при раздельном применении цистеамина он равнялся 1,5, а одной гипоксии — 2,3. Отчетливое повышение радиозащитного эффекта получено [22] также при совместном применении АЭТ с гипоксией. Но в другой работе [34] не сделано такого определенного вывода, хотя, по нашему мнению, были для него основания.

В этом исследовании фактор увеличения дозы (ФУД) для применения газовой смеси с содержанием 7,5% O_2 был равен 1,4, 6,5% O_2 — 1,9, а при профилактическом введении мышам АЭТ в дозе 300—320 мг/кг — 1,7. При комбинированном же применении АЭТ в дозе 85—115 мг/кг и выдерживании животных в газовой смеси с содержанием 7,5% O_2 ФУД повысился только до 2,0. Но, исходя из того, что комбинация гипоксии (7,5% O_2) и АЭТ (85—115 мг/кг) оказывала такое же токсическое действие, как и вдыхание газовой смеси с 6,5% O_2 , автор сопоставлял их противолучевую активность. Как видно, из приведенных выше данных, ФУД при этом повышался только с 1,9 до 2,0. Однако, видимо, в такой же степени правомерно сопоставление ФУД упомянутой выше комбинации и раздельного применения АЭТ в дозе 300—320 мг/кг, превышающей предельно переносимую дозу для этого препарата, так как токсичность при

этом была также одинаковой (гибель мышей в пределах 2%). Но ФУД при таком сравнении повысился более значительно — с 1,7 до 2,0. Из этого можно заключить, что при комбинации гипоксии и АЭТ эффективность гипоксии повышалась мало, но достаточно отчетливо возросла эффективность препарата.

При изучении влияния ряда веществ с различным механизмом действия на радиозащитный эффект гипоксии отмечалось повышение последнего только в случае сочетания ее с цистеамином, цистамином, АЭТ и отчасти с диметилсульфоксидом. Ни серотонин, ни парааминопропиофенон (ПАПФ) не увеличивали выживаемости животных, обусловленной применением гипоксии [35].

Несколько неожиданные результаты получены другими исследователями. В их опытах аноксическая гипоксия усиливала радиозащитный эффект не только аминотиолов, но и мексамина, и комбинации адреналина с ацетилхолином [36], и серотонина [37].

Повышение выживаемости облученных животных наблюдается как при общей, так и при местной гипоксии, если она развивается в радиочувствительных органах [38—41]. Одновременно выяснилось, что радиозащитная эффективность местной гипоксии возрастает, если она сочетается с введением животным перед облучением цистеамина или цистамина [39, 42, 43]. Этого не наблюдалось в опытах на мышах при сочетании местной асфиксии костного мозга с профилактическим применением мексамина [42].

При облучении тканевых культур также отмечается повышение эффективности защиты в условиях совместного воздействия аминотиолов и аноксии [44]. Следовательно, все приведенные литературные данные с несомненностью свидетельствуют об аддитивности действия гипоксии и АЭТ или веществ группы цистенин-цистеамина. Относительно возможности усиления радиозащитного эффекта биогенных аминов с помощью гипоксии существуют различные взгляды.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ С ВЕЩЕСТВАМИ, ВЫЗЫВАЮЩИМИ КИСЛОРОДНОЕ ГОЛОДАНИЕ, И НЕКОТОРЫМИ ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Если анализировать многочисленные сообщения, в которых описано воздействие серусодержащих препаратов в сочетании с другими радиопротекторами, то можно убедиться в том, что противолучевая активность первых усиливается также веществами, механизм действия которых связан с кислородным эффектом. Это препараты, нарушающие транспорт кислорода в результате образования карбоксигемоглобина или метгемоглобина, блокирующие в клетках дыхательные ферменты или вызы-

вающие гипоксию вследствие их влияния на сердечно-сосудистую или дыхательную системы. Имеются, например, работы, в которых обнаружено усиление радиозащитного действия веществ группы цистеин-цистеамина или АЭТ с помощью светильного газа [45], вызывающего образование карбоксигемоглобина, или таких метгемоглобинообразователей, как ПАПФ [46—50] или нитрит натрия [1, 50, 51].

Результаты одной из этих работ, приведенные в табл. 18, показывают, что совместное применение перед облучением ПАПФ и серусодержащих радиопротекторов у крыс было значительно более эффективным, чем раздельное.

Таблица 18

Влияние ПАПФ на радиозащитный эффект цистеина и цистеамина в опытах на крысах [47]

Соединение	Доза, мг/кг	Доза облучения, 10^2 р	n	Выживаемость, %
Физиологический раствор (контроль)	—	8	6	17
	—	10	12	0
ПАПФ	30	10	12	100
	30	12	12	72
	30	14	6	33
Цистеин	1000	8	8	75
	1000	10	12	17
Цистеамин	150	10	6	17
	175	10	8	100
ПАПФ + цистеин	30	12	8	100
	1000	14	6	100
ПАПФ + цистеамин	30	12	6	100
	150	14	6	100

Интересно, что нитрит натрия повышает эффективность L-цистеина, но не оказывает влияния на противолучевую активность его N-пропилового эфира [52].

Радиозащитный эффект цистеина, глутатиона или аминотиолов, как оказалось, может быть усилен совместным применением с соединениями, ингибирующими клеточное дыхание, — цианидами или нитрилами [50, 53—57], цианоформными глюкозидами [49], азидом [56], гидроксиламином [58—60] и динитрофенолом [28]. Этот последний обладает свойством не только разобщать дыхание и окислительное фосфорилирование, но и уменьшать напряжение O_2 в мышцах, селезенке и печени животных [58, 61]. Усиливая эффективность цистеина, динитрофенол почти не изменяет выживаемость облученных животных, обусловленную содержанием их в момент воздействия в условиях аноксии [28].

Положительный результат при комбинированном применении тиолов и веществ, влияющих на эндогенное или экзогенное

дыхание, получен не только в опытах на грызунах, но и на других видах животных, в том числе и на собаках [50, 55, 62—66].

При введении собакам перед тотальным облучением (500 р) внутривенно АЭТ (100 мг/кг) и интраперитонеально ПАПФ (3 мг/кг) выживаемость достигала 83% [63]. Джекобус и Даквисто [67], используя комбинацию цистеамин, цистеина, ПАПФ и ингибитора цитохромоксидазы — *n*-оксидифенила, получили 100%-ную выживаемость собак, облученных в дозе 775 р, тогда как даже доза 450 р для незащищенных животных уже была абсолютно летальной.

Известно, что ряд наркотических средств увеличивает выживаемость облученных животных [27, 68—71] и повышает эффективность аминотиолов [33, 72]. Но в отношении некоторых наркотиков уже показана [33, 73] корреляция между измененной радиорезистентностью после их введения и падением напряжения кислорода в тканях, в том числе и радиочувствительных. Имеются лишь единичные исследования [74], в которых не обнаружено гипоксии в кроветворных органах при введении наркотических средств, обладающих противолучевой активностью.

Ранее упоминалось о зависимости радиозащитного действия гистамина, адреналина или норадреналина от их фармакологических свойств, обуславливающих появление гипоксии в кроветворных органах. В то же время комбинированное применение этих препаратов или вазопрессина (питрессина) с цистеином или аминотиолами сопровождается заметным увеличением радиорезистентности животных [27, 56, 76—78].

Способность соединений группы цистеин-цистеамин и АЭТ ослаблять у животных тяжесть лучевого поражения может быть усилена также этиловым спиртом, поверхностно-активными веществами или гиалуронидазой [79], D-глюкозаминном, аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ), 2,5-диоксифенилаланином, пиридоксином, пиридоксаль-5-фосфатом [50, 56, 80], фенилаланином [78], фенамином или фенатином [81, 82], резерпином [83], диметилсульфоксидом [84], N-фениламидинтиофен-2-карбоновой кислотой [85], аминазином [86, 87], стеллином [88], пантотеновой кислотой [89, 90], ингибитором ксантиноксидазы [91], эстрогенами [92], антигенами [93—95], последующей пересадкой облученным животным костного мозга или селезенки [92, 96—99], а также экранированием радиочувствительных органов [100—102].

Повышение эффективности цистеамин при совместном введении его с пантотеновой кислотой объяснялось повышенным образованием в организме животных коэнзима ацетилирования (КоА), который рассматривался в качестве фактора радиорезистентности. Указывается [103], что КоА в сравнительно небольшой дозе обладает выраженной противолучевой активностью, трудно объяснимой только наличием в составе его моле-

кулы цистеамина. Однако нет данных, подтверждающих, что применением цистеамина или пантотеновой кислоты можно достичь у животных увеличения образования КоА [50]. Об изменении активности последнего под влиянием облучения мнения исследователей расходятся. Одни авторы [103—106] не наблюдали у крыс заметного снижения активности КоА в результате воздействия излучения. Другие [107] отмечают уменьшение его содержания в печени, почках, кишечнике, мозгу и селезенке у мышей на вторые сутки после общего облучения (700 p). Применение цистеамина или резерпина в этой работе ослабляло влияние облучения на содержание КоА в печени и мозгу.

Исходя из предположения о возможной интенсификации синтеза КоА при одновременном введении крысам L-цистеина, пантотеновой кислоты и АТФ, изучена [50] противолучевая активность этой комбинации веществ. В опытах наблюдалось потенцирование радиозащитного действия. Но, как справедливо отмечает сам автор, нет оснований объяснять полученные результаты увеличением образования КоА, поскольку содержание последнего при этом не исследовалось.

С целью выяснения роли КоА в повышении радиорезистентности животных была изучена также противолучевая активность фрагментов КоА — N-пантотенил-цистеамина и его ацетильного производного, а также β-аланилцистеамина. Все эти вещества в радиозащитном отношении оказались неэффективными [108—111]. Однако сама пантотеновая кислота, по-видимому, все же обладает слабой противолучевой активностью [112, 113].

Основанием для совместного применения цистамина и ингибитора ксантиноксидазы в работе Л. А. Тиунова и Г. А. Васильева [91] послужила гипотеза о роли эндогенных меркаптогрупп в механизме действия радиопротекторов [114—115]. Имеются данные [116], позволяющие считать, что повышение содержания эндогенных меркаптогрупп происходит вследствие увеличения уровня восстановленного глутатиона. В то же время известно [117], что окисление последнего может быть уменьшено угнетением активности ксантиноксидазы. В качестве ингибитора этого фермента Л. А. Тиунов и Г. А. Васильев [91] использовали 2-амино-4-метил-(1', 2', 3')-оксдиазол-(5, 6, 4', 5')-пиримидин, обладающий и собственной противолучевой активностью [118]. При совместном применении цистеина и названного ингибитора ксантиноксидазы выживаемость облученных животных была больше, чем при отдельном введении этих веществ.

Некоторые из перечисленных средств, усиливающих активность серусодержащих соединений, проявляют свое радиозащитное действие в связи с их способностью вызывать у животных состояние гипоксии. Это относится, например, к аминазину [119], диметилсульфоксиду [120] и фенилаланину [12]. Возможно, что и 2,5-диоксифенилаланин, стеллин и фенамин тоже

не лишены этих свойств, так как все они обладают сосудосуживающим действием.

Таким образом, приведенный выше анализ многочисленных литературных данных свидетельствует о том, что не только аноксическая гипоксия, но и вещества из различных классов химических соединений, вызывающие у животных нарушения эндогенного или экзогенного дыхания, способны усилить противолучевую активность серусодержащих радиопротекторов. Все это позволяет сделать вывод, к которому уже и пришли многие исследователи [3, 121], о независимости механизма радиозащитного действия аминотиолов от кислородного эффекта.

При сочетании этих веществ с аноксической гипоксией или радиопротекторами, способными вызвать состояние кислородного голодания, некоторые авторы наблюдали не только аддитивность действия, но и потенцирование эффектов. Одной из возможных причин этого может быть замедление метаболизма серусодержащих соединений в условиях гипоксии. Но такое предположение требует специальной экспериментальной проверки.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ

В некоторых работах изучали также действие на организм различных серусодержащих радиопротекторов при различном их сочетании. Впервые это было осуществлено в работе Штраубе и Патта [122]. Они обнаружили суммацию радиозащитных эффектов цистеина и цистеамина при введении каждого из этих веществ в дозе, равной половине оптимальной защитной. Из этого было сделано заключение об идентичности механизмов действия упомянутых радиопротекторов.

В последующем в связи с детоксицирующим действием цистеина и глутатиона [123—127] их применяли в работах [124, 128—132] совместно с β -меркаптопропиламином, цистеамином и АЭТ. Джекобус [124] при этом указывает на наличие синергизма радиозащитного действия.

Смесь, состоящая из цистеамина и АЭТ, применялась отдельно и в комбинации с индолилалкиламином [133, 134]. Особенности радиозащитного действия сочетания аминотиолов и индолилалкиламинов будут изложены ниже. Что касается совместного введения животным двух тиолов, то при этом допускается [121, 135] повышение эффективности в результате более полного насыщения ими радиочувствительных органов. Однако имеющиеся экспериментальные данные [77, 133, 134] свидетельствуют о том, что в опытах на мышах существенное повышение защитного эффекта при комбинированном введении двух тиолов не наблюдается (табл. 19).

В условиях использования оптимальных радиозащитных доз отсутствие сложения радиозащитных эффектов отмечено

Радиозащитный эффект (доза 700 p) у мышей при комбинированном применении АЭТ с цистеамином и цистамином [77]

Соединение	Доза, мг/кг	Способ введения	n*	Выживаемость, %**
Физиологический раствор (контроль)	—	Внутрибрюшинно	25	8
АЭТ	150	То же	85	61,8
Цистеамин	150	»	40	60
АЭТ+цистеамин	150+150	»	59	75,6
АЭТ	400	Через рот	35(7)	64,3
Цистеамин	400	То же	35	42,8
АЭТ+цистамином	300+300	»	30(2)	50
	200+200	»	29	72,5

* Цифры в скобках — число животных, павших на первые сутки.

** Выживаемость вычислялась по отношению к оставшимся в живых.

также другими авторами при комбинированном применении цистамина с цистеином [47] или с АЭТ [133, 134].

Вместе с этим известно [3, 11], что унитиол хотя и относится к классу меркаптосоединений, но в отличие от аминоктиолов вызывает состояние гипоксии в селезенке мышей. Другое серусодержащее вещество — гидробромид S-этилизотиомочевины (этирон) обладает выраженным сосудосуживающим действием [136—138], с чем, вероятно, связана его противолучевая активность, так как она снимается [139] предварительным введением животным папаверина.

Исходя из этих данных, была изучена [138, 140] противолучевая активность комбинации унитиола с цистамином и этиро-

Таблица 20

Радиозащитный эффект отдельного и комбинированного применения цистамина с унитиолом и цистафоса с этироном при супралетальном рентгеновском облучении мышей (850 p)

Соединение	Способ введения	Время введения до облучения	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к комбинированному применению
Цистамин	Внутрибрюшинно	10 мин	150	20	40	<0,05
Унитиол	Подкожно	1 ч	500	20	20	<0,01
Цистамин+	Внутрибрюшинно	10 мин	150	30	73	—
унитиол	Подкожно	1 ч	500	50	24	<0,01
Цистафос	Внутрибрюшинно	10 мин	350	30	10	<0,01
Этирон	»	10 мин	25	50	68	—
Цистафос+	»	10 мин	350	50	68	—
этирон	»	10 мин	15	50	68	—

на с моноватриевой солью β -аминоэтилтиофосфорной кислоты (цистафосом). Результаты опытов свидетельствуют о значительном повышении выживаемости при введении животным перед супралетальным облучением (доза 850 p) препаратов в упомянутых сочетаниях (табл. 20).

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОТИОЛОВ И АНТИМИТОТИКОВ

Сравнительно давно известно [141—143], что многие радиопротекторы в той или иной степени угнетают митотическую активность. В связи с этим некоторые авторы изучали противолучевое действие веществ, угнетающих клеточное деление. Оказалось, что, хотя и незначительно, выживаемость облученных мышей повышалась при профилактическом применении колхицина, кольцемида, арсенита натрия, хлористого кадмия или уретана [76, 144, 145]. Одновременно в опытах выявлено наличие суммации противолучевого эффекта веществ этой группы и цистеаминна. Во-первых, это свидетельствует о различии механизмов радиозащитного действия антимитотиков и цистеаминна, а во-вторых, позволяет предполагать, что сравнительно слабая антимитотическая активность аминотиолов не является определяющим фактором их радиозащитного действия.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

Кроме работ по сочетанному воздействию веществ группы цистеин — цистеамин и АЭТ с другими препаратами, имеются исследования, в которых увеличение выживаемости облученных животных достигалось совместным профилактическим введением препаратов — представителей других химических классов. Так, впервые Л. Ф. Семеновым и др. [27, 71, 146—150] изучены различные варианты сочетанного применения адреналина, ацетилхолина и гистамина, являющихся нейротропными стимуляторами соответствующих рецепторов. Основанием для этих исследований послужило предположение [27] о важной роли периферических звеньев первого восприятия радиации в патогенезе лучевой болезни.

В проведенных опытах ими было обнаружено усиление радиозащитного действия ацетилхолина в сочетании с адреналином или гистамином. Этого не наблюдалось при совместном введении животным адреналина с гистамином. Далее оказалось, что адреналин в комбинации с ацетилхолином может быть заменен другими препаратами, близкими к нему по химическому строению и фармакологическому действию, например эфедрином, мезатоном, фенамином, норадреналином, тирамином, метокситирамином, мескалином или фенилэтиламином. Ацетилхо-

лин, в свою очередь, также без уменьшения эффективности рецептуры может быть заменен антихолинэстеразными препаратами, М-реактивными агентами — пилокарпином или фурамоном, но не стимуляторами Н-холинэргических рецепторов (цитизином, лобелином, никотином).

Данные об увеличении выживаемости животных при комбинированном применении адреналина с ацетилхолином приведены и другими исследователями [151, 152]. Однако нет оснований считать, что само предположение Л. Ф. Семенова о механизме радиозащитного действия вегетотропных веществ может считаться доказанным. Как уже упоминалось, эти вещества снижают напряжение кислорода в радиочувствительных органах, чем вполне можно объяснить вызываемое ими повышение радиорезистентности животных. Различие в действии гистамина, ацетилхолина и адреналина на периферическое кровообращение, видимо, служит причиной повышения радиозащитного эффекта в случае их комбинированного применения. Такое объяснение находится в согласии с данными [12] о наличии более глубокой гипоксии в селезенке при комбинированном введении мышам ацетилхолина и адреналина, чем при их раздельном использовании. Поэтому предположение [27] о том, что противолучевая активность гистамина, адреналина и ацетилхолина обусловлена их первичным воздействием на эффекторные органы, нервные окончания, синапсы, приводящим к ослаблению тканевого и нервного восприятия лучевой энергии, требует дополнительного экспериментального обоснования. При этом понадобится исключить влияние на радиорезистентность животных гипоксии, вызываемой этими препаратами, что в эксперименте трудно выполнимо.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ С НЕЙРОТРОПНЫМИ И НЕКОТОРЫМИ ДРУГИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Результаты исследований, в которых выявилась способность ацетилхолина усиливать радиозащитное действие адреналина или гистамина, послужили основанием [27, 154] для постановки аналогичных опытов с использованием индолилалкиламинов. Обнаружено, что ацетилхолин заметно повышал выживаемость облученных мышей, если он применялся совместно с индолилалкиламинами, например триптамином, серотонином или 5-хлортриптамином (табл. 21).

Сходные результаты получены также в опытах на обезьянах (табл. 22) и крысах [27, 155].

В других работах [77, 156, 157] установлено, что радиозащитный эффект индолилалкиламинов может быть повышен совместным применением их с гистамином. Показана также [157] высокая эффективность сочетания четырех веществ — гистамина, серотонина, адреналина и ацетилхолина.

Таблица 21

Влияние ацетилхолина на радиозащитный эффект
индолилалкиламинов у мышей при γ -облучении [27, 154]

Соединение	Доза препарата, мг/кг	Доза облучения, р	n	Выживаемость, %
Триптамин	75	1050	60	18
Триптамин + ацетилхолин	75+75	1050	50	64
Серотонин	15	1150—1200	189	15
Серотонин + ацетилхолин	15+50	1150—1200	121	35
5-Хлортриптамин	25—100	1050	60	16
5-Хлортриптамин + ацетилхолин	25—100+15	1050	104	43

Таблица 22

Влияние комбинированного парентерального применения ацетилхолина и
триптамина на выживаемость облученных обезьян [27]*

Соединение	Доза препарата, мг/кг	Доза γ -облучения, р	n	Число выживших
Контроль	—	610	6	0
Триптамин	45	610	2	0
Триптамин + ацетилхолин	45—50+300	610—650	17	7

* Все животные, в том числе и контрольные, после облучения получали антибиотики.

Выживаемость облученных животных, обусловленная применением индолилалкиламинов, может быть несколько повышена и благодаря дополнительному введению других препаратов, например гексенала [158], пентобарбитала натрия [158 а], резерпина [159], пиридоксаль-5-фосфата [80, 160] или аденозинмонофосфорной (АМФ) или аденозинтрифосфорной кислот [160—163]. Среди последних наилучший результат получен с использованием индолилалкиламинов в комбинации с 2'-аденозинмонофосфорной кислотой. В меньшей степени радиозащитное действие серотонина усиливалось с помощью 3'- или 5'-аденозинмонофосфорной или аденозинтрифосфорной кислот. Представляются трудными для объяснения данные [158 а], согласно которым в комбинации с пентобарбиталом натрия особенно высокий радиозащитный эффект в опытах на крысах наблюдается при одновременном введении сразу двух представителей класса индолилалкиламинов — серотонина и мексамина.

Следовательно, противолучевая активность индолилалкиламинов усиливается при их комбинированном применении с ацетилхолином, гистамином, резерпином, пиридоксаль-5-фосфатом, производными адениловой кислоты и барбитуратами.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ С СЕРУСОДЕРЖАЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Одно из наиболее ранних исследований по комбинированному применению индолилалкиламинов и серусодержащих веществ выполнено Е. Ф. Романцевым и А. В. Савичем [1] и В. Г. Яковлевым и Н. Н. Ивановым [55]. В опытах Е. Ф. Романцева при абсолютно летальной дозе облучения триптамин и L-цистеин, примененные отдельно, обладали слабой противолучевой активностью — из 10 крыс выживало соответственно две или три. В то же время в такой же по численности группе животных, получавших сразу оба препарата, выжило семь крыс.

В Советском Союзе [77, 140, 164—166] и за рубежом [133, 134, 167—171] была опубликована серия исследований, в которых показана высокая радиозащитная эффективность сочетанного применения индолилалкиламинов — триптамина, серотонина или мексамина с аминокислотами — цистеамином, цистамином, β-меркаптопропиламином, цистафосом и АЭТ. В последующем результаты этих работ получили подтверждение в многочисленных сообщениях других авторов [27, 60, 78, 158, 172—178].

Рассмотрим вначале результаты опытов [164] по комбинированной защите мышей с помощью триптамина и цистеамина. Как видно из табл. 23, выживаемость облученных в дозе 700 p животных при одновременном введении им обоих препаратов

Таблица 23

Влияние цистеамина и триптамина при раздельном и совместном применении на выживаемость облученных в дозе 700 p мышей [164]

Соединение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P*	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	60	1,6	—	11,7
Триптамин гидрохлорид	100	30	23,3	—	16,8
	75	30	16,6	—	12,4
	50	30	10,0	—	12,8
Цистеамин гидробромид	175	30	36,3	—	16,0
	150	30	26,6	—	15,4
	100	30	29,9	—	14,8
Триптамин + цистеамин	100+175	35	85,5	<0,01	16,2
				<0,01	
	75+150	40	75,0	<0,01	19,2
				<0,01	
	50+100	40	52,5	<0,01	18,7
				<0,05	

* P — по отношению к раздельному применению в соответствующих дозах: в числителе — к триптамину, в знаменателе — к цистеамину.

была статистически достоверно выше, чем в случае раздельного их использования. Более того, приведенные данные позволяют говорить о наличии потенцирования эффектов. Так, выживаемость мышей, получавших одновременно оба препарата в больших дозах, была на 26% выше, чем простая сумма соответствующих эффектов при раздельном применении веществ.

Возникает вопрос, в какой мере высокий радиозащитный эффект при совместном введении радиопротекторов обусловлен реализацией различных механизмов действия, и нельзя ли достичь аналогичного повышения радиорезистентности животных только увеличением дозы отдельных веществ? Ответ на этот вопрос можно получить при анализе данных табл. 24.

Таблица 24

Радиозащитное действие (доза 700 p) цистамина и триптамина у мышей в зависимости от дозы препаратов [77]

Соединение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %
Физиологический раствор (контроль)	—	30	3,3
Цистамин	150	40	60,0
	225	20	50,0
Триптамин	100	110	37,0
	150	49	22,4
	200	30	16,5

Видно, что увеличение вводимой дозы какого-либо одного из препаратов не сопровождалось повышением радиозащитного эффекта. Отмечалась даже некоторая тенденция к уменьшению выживаемости, по-видимому, в результате токсического действия веществ.

Отсутствие повышения эффективности защиты при увеличении дозы (концентрации) радиопротекторов выше оптимальной защитной наблюдалось и другими авторами в опытах на бактериях [179], культурах клеток [180, 181] и мышах [8, 27]. Это явление уже получило название эффекта насыщения [121].

Учитывая большую в сравнении с триптамином радиозащитную активность мексамина, представлялось интересным изучить его воздействие в комбинации с меркаптоалкиламидами. Приведенные в табл. 25 данные [165] показывают, что и в этом случае наблюдается достоверное увеличение радиозащитного эффекта.

Следует подчеркнуть, что лучевая болезнь у животных, защищенных смесью двух препаратов, протекала значительно легче, чем у тех, которые получали их раздельно. Общее состояние и пищевая возбудимость у них почти не нарушались, понос отмечался лишь у отдельных особей. Вес тела снижался немного и только в первые сутки. Уже на седьмые—девятые сутки

Таблица 25

Влияние раздельного и комбинированного применения мексамина и цистеамина на выживаемость облученных (доза 700 р) мышей [165]

Соединение	Доза мг/кг	n*	Выживаемость, %	P к ком- бинирован- ному применению	Средняя продолжитель- ность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	—	50	0	—	9,2
Мексамин	75	50	60	<0,01	17,5
	50	40	40	<0,01	14,5
Цистеамин	150	50	52	<0,01	14,4
	100	40	35	<0,01	15,8
Мексамин + цистеамин	75+150	50(2)	92	—	17,7
	50+100	40	72,5	—	18,2

* В скобках — число мышей, павших в первые сутки после облучения.

он восстанавливался до исходных цифр и к концу наблюдения (30-е сутки) превышал их. При раздельном использовании тех же веществ падение веса было более значительным, а восстанавливался он до нормы только к 20—30-м суткам.

Благоприятный результат от комбинированного применения аминотиолов и индолилалкиламинов получен [165, 168, 177, 178] также в опытах на крысах. Нами при этом использовалась комбинация мексамина с цистеамином, а в зарубежных исследованиях совместно с серотонином крысам вводили два тиола — цистеамин и АЭТ, а в отдельных сериях опытов дополнительно еще и глутатион.

Для более полной оценки профилактической эффективности комбинированного применения исследуемых веществ дополнительно были поставлены опыты с облучением мышей в дозах 800—900 и 1000 р, превосходящих абсолютно смертельную. Из табл. 26, в которой суммированы полученные [165] результаты, видно, что при облучении мышей в дозе 800 р при раздельном применении мексамина и цистеамина выживаемость мышей не превышала 10—16,6%, а при их комбинации она достигала 60%. Выживаемость при совместном введении мышам обоих аминов оставалась все еще высокой (40%) и при увеличении дозы до 900 р.

О степени тяжести лучевого поражения у мышей, облученных в дозе 1000 р, убедительно говорит резкое сокращение средней продолжительности жизни павших животных контрольных групп до 4,7—4,8 суток. В этих условиях цистеамин, β-меркаптопропиламин (пропамин) и мексамин, примененные раздельно, не предотвращали гибели животных, а лишь вызывали увеличение средней продолжительности их жизни. В то же вре-

Таблица 26

Радиозащитный эффект при комбинированном применении мексамина с цистеамином или пропамином в опытах на мышах при различных дозах облучения [165]*

Соединение	Доза облучения, p	Доза препарата, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	800	—	20	0	7,9
Мексамин	800	75	30	16,6	12,2
Цистеамин	800	175	20	10	12,0
Мексамин + цистеамин	800	75+175	30	60	17,4
Физиологический раствор (контроль)	900	—	30	0	5,8
Мексамин	900	75	30	13,3	12,1
Цистеамин	900	175	20	10	9,5
Мексамин + цистеамин	900	75+175	40	40	14,8
Физиологический раствор (контроль)	1000	—	30	0	4,7
Мексамин	1000	75	20	0	10,5
Цистеамин	1000	175	20	0	10,4
Мексамин + цистеамин	1000	75+175	40	27,5	13,5
Физиологический раствор (контроль)	1000	—	20	0	4,8
Мексамин	1000	75	30	3,3	8,3
Пропамин	1000	150	30	0	7,0
Мексамин + пропамин	1000	75+150	60	25	11,8

* При всех дозах облучения различия в выживаемости между группами животных, получавших препараты отдельно и в их комбинации, статистически достоверны ($P < 0,05$).

мя, при совместном введении мексамина с цистеамином или пропамином даже при столь высокой дозе облучения наблюдалось статистически достоверное повышение выживаемости (до 27,5 и 25%) и отодвигались сроки гибели мышей.

Примерно такой же результат (табл. 27) получен [140, 166] при комбинации мексамина с цистамином или цистафосом. Это и понятно, так как оба упомянутые препарата проявляют защитное действие после разрушения их в организме животных с освобождением цистеамина — первый благодаря воздействию глутатион-редуктазной системы (4, 182, 183), а второй вследствие гидролитического расщепления, вызываемого ферментами, содержащимися в эритроцитах [184, 185].

Усиление радиозащитного действия также отмечено и в опытах с введением мышам индолилалкиламинов совместно с АЭТ [133, 134, 158, 173, 186]. Это сочетание препаратов отличается высокой токсичностью [173, 186], по-видимому, из-за способности АЭТ угнетать активность моноаминоксидазы [77], что

Таблица 27

Радиозащитный эффект (доза облучения 900 p) у мышей при комбинированном применении мексамина с цистамином и цистафосом [140, 166]

Соединение	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к комбинации веществ
Физиологический раствор	—	30	0	—
Мексамин	75	80	30	$<0,01$
Цистамин	150	80	36,3	$<0,01$
Мексамин + цистамин	75+150	100	82	—
Мексамин	50	40	0	$<0,01$
Цистафос	350	60	28,5	$<0,05$
Мексамин + цистафос	50+350	60	43	—

приводит к усилению фармакологического действия индолилалкиламинов. Поэтому вначале не было выявлено усиления противолучевой активности при совместном применении этих веществ в оптимальных защитных дозах [77].

В последующем отчетливое потенцирование защитного действия комбинации этих веществ было получено И. Г. Красных [186] при значительном уменьшении дозы мексамина (табл. 28), а С. П. Ярмоненко [173] при уменьшении дозы АЭТ.

Таблица 28

Радиозащитный эффект при комбинированном применении мексамина с АЭТ в опытах на мышах при различных дозах облучения

Соединение	Доза облучения, p	Доза препарата, мг/кг	n	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
Физиологический раствор (контроль)	700	—	50	4	8,6
АЭТ	700	150	20	60	17,6
Мексамин	700	5	20	0	8,7
АЭТ + мексамин	700	150+5	40	95	19,7
Физиологический раствор (контроль)	950	—	10	0	5,1
АЭТ	950	150	20	40	14,0
Мексамин	950	5	20	0	5,8
АЭТ + мексамин	950	150+5	25	80	2,5
Физиологический раствор (контроль)	1200	—	10	0	3,6
АЭТ	1200	150	10	0	5,3
Мексамин	1200	5	10	0	4,1
АЭТ + мексамин	1200	150+5	25	68	14

В исследованиях Ванга и Керейкеса [133—134] при облучении мышей в дозе 1100 р АЭТ и серотонин, примененные раздельно, не предотвращали гибели мышей, в то же время введение животным смеси этих веществ обеспечивало выживаемость 80% животных на 30-е сутки наблюдения. Если мышам-самкам линии СЗН дополнительно еще вводили [170] изолированный костный мозг, то даже при дозе облучения, равной 1700 и 2000 р, на 30-е сутки выживаемость достигала 91 и 52% соответственно.

С. П. Ярмоненко в проведенных им опытах [173] определил ЛД₅₀ и ФУД при раздельном и комбинированном применении мексамина и АЭТ. При этом было найдено, что ЛД₅₀ для мышей контрольной группы равнялась 600 ± 12 р. Применение мексамина, АЭТ и их комбинации повысило ЛД₅₀ соответственно до 925 ± 10 р, 950 ± 22 р и 1100 ± 26 р. Вычисленный по этим данным ФУД мексамина равен 1,54, АЭТ — 1,55, а в случае применения их смеси — 1,83.

В исследовании Ж. Мезена [176], проведенном на мышах линии BAL B/C, при совместном применении серотонина, АЭТ и глутатиона или цистеина на 30-е сутки наблюдения выживаемость отмечена даже при дозах облучения 2000 р и более, а ФУД равнялся 3. Однако по мере увеличения времени наблюдения выявлялась поздняя гибель животных, обусловленная переполнением кровью легких с последующим развитием отека.

Результаты последних опытов, по-видимому, могут быть объяснены описанным [187—192] повышением проницаемости сосудов легких, которое наблюдается в поздний период даже после сублетального облучения. Причем это нарушение проницаемости не уменьшается введением перед облучением радиопротекторов [191, 192].

Усиление эффективности защиты благодаря одновременному введению животным аминотиолов и индолилалкиламинов выявилося не только при однократном летальном или супралетальном облучении, но и при различных других условиях воздействия γ - или рентгеновского облучения — сублетальном однократном [193], сублетальном или супралетальном фракционированном [169, 171, 172, 194], а также при воздействии протонов высоких энергий [60, 172] или смешанного γ -нейтронного поля [195]. Последнее очень важно в связи с низкой эффективностью [50, 196—199] раздельного применения радиопротекторов при облучении животных нейтронами.

Приводимый некоторыми авторами экспериментальный материал, касающийся защитного действия комбинации индолилалкиламинов и аминотиолов при различных условиях облучения, свидетельствует также о потенцировании эффектов этих веществ, что хорошо видно из данных, приведенных в табл. 29 [174]. При фракционированном облучении [174], например, выживаемость мышей после раздельного применения цистафоса

Физиологический

(контроль)

Цистафос

Мексамин

Цистафос — мексамин

Физиологический

(контроль)

Цистафос

Мексамин

Цистафос — мексамин

Стрептомицин

АЭТ

АЭТ + стрептомицин

Дозировка протекторов

одну мышь стрептомицин

последние в расчете на одну

Выживаемость опреде

ли мексамина

В то же время в

стигала 60—80%.

Применение соч

тонин) обеспечивае

интервалом 35 сут

[169]. При первом

уже достигал 3,5.

В опытах на со

слабым радиозащ

этом виде животн

меркаптоаминами

при совместном в

цистафоса.

Способностью у

алкиламинов облада

того не наблюдало

с мексамином эт

Получено, что

что сочетани

сравнительно

и сохраняется

при воздействии

протоно

4 п т

Таблица 29

Выживаемость мышей после фракционированного облучения при применении комплекса протекторов (цистафос + мексамин) и стрептомицина [174]*

Соединение	Условия облучения	Суммарная доза, 10^3 р.	п.	Выживаемость, %**
Физиологический раствор (контроль)	2 раза по 950 р с интервалом 30 суток	19	20	0
Цистафос	То же	19	20	10,0
Мексамин	»	19	20	0
Цистафос + мексамин	»	19	40	80
Физиологический раствор (контроль)	4 раза по 400 р с интервалом 5 суток	16	50	20
Цистафос	То же	16	30	3,3
Мексамин	»	16	30	10,0
Цистафос + мексамин	»	16	50	60
Стрептомицин	»	16	30	0
АЭТ	»	16	29	17,2
АЭТ + стрептомицин	»	16	69	11,6

* Дозировка протекторов и стрептомицина в комплексе и при раздельном применении на одну мышь: стрептомицин — 3 мг, цистафос — 7 мг, мексамин — 1,5 мг, АЭТ — 3 мг (оба последние в расчете на основание).

** Выживаемость определяли на 30-е сутки после последнего облучения.

или мексамин была незначительной и не превышала 10%. В то же время в условиях комбинированной защиты она достигала 60—80%.

Применение сочетания протекторов (АЭТ + цистеамин + серотонин) обеспечивает при повторном сублетальном облучении с интервалом 35 суток даже повышение фактора увеличения дозы [169]. При первом облучении он равнялся 2,5, а при втором уже достигал 3,5.

В опытах на собаках установлено, что серотонин обладает слабым радиозащитным действием, но оно усиливается и на этом виде животных при комбинированном применении его с меркаптоаминами [200]. Такой же результат получен [166] при совместном внутримышечном введении собакам мексамин и цистафоса.

Способностью усиливать радиозащитное действие индол-алкиламинов обладают не все серусодержащие вещества. Так, этого не наблюдалось [138, 140] при введении мышам совместно с мексamiном этилизотиурония или унитиола (табл. 30).

Подводя итог всему изложенному, следует еще раз подчеркнуть, что сочетание индол-алкиламинов с амниоттолами обладает сравнительно высоким радиозащитным эффектом. Последний сохраняется при различных условиях облучения и не только при воздействии γ - и рентгеновского облучения, но и при воздействии протонов высоких энергий и даже γ -нейтронного

Таблица 30

Радиозащитный эффект (доза облучения 850 p) при комбинированном применении мексамина с этилизотиурином и унитиолом в опытах на мышах

Соединение	Способ введения	Время перед облучением, мин	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %
Этилизотиурионий	Внутрибрюшинно	10	25	30	10
Мексамин	»	10	20	20	0
Этилизотиурионий + мексамин	»	10	25+30	30	6,5
Мексамин	»	10	50	20	25
Унитиол	Подкожно	60	500	20	20
Унитиол + мексамин	Внутрибрюшинно	10	500+ +50	30	30

поля. Профилактическим применением этого сочетания веществ можно снизить тяжесть лучевого поражения и при супралетальном поражении, при котором введение животным отдельных радиопротекторов даже при значительном повышении их дозы бывает уже неэффективным. Это подкрепляет имеющееся предположение о различии в механизме радиозащитного действия рассматриваемых двух групп радиопротекторов.

Имеется много примеров, указывающих на то, что при комбинации индолилалкиламинов с аминотиолами наблюдается не простая суммация, а потенцирование эффектов.

Отсутствие возможности усиления противолучевой активности мексамина с помощью унитиола или этилизотиуриона свидетельствует о близости механизмов действия этих серусодержащих веществ и индолилалкиламинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцев Е. Ф., Савич А. В. Химическая защита от ионизирующей радиации. М., Медгиз, 1958.
2. Граевский Э. Я., Корчак Л. И. В кн. «Исследования по действию ионизирующих излучений на животный организм». Вып. 24. М., Изд-во АН СССР, 1959, стр. 5.
3. Граевский Э. Я. В кн. «Основы радиационной биологии». М., «Наука», 1964, стр. 283.
4. Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964.
5. Basq Z. M., Alexander P. Fundamentals of Radiobiology. London, 1955.
6. Ван Беккум Д.; Коэн Н. А. В кн. «Материалы Международной конференции по мирному использованию атомной энергии. Женева, 1955». Т. II. М., Медгиз, 1958, стр. 403.
7. Эльдери Л., Пил А. В кн. «Механизмы радиобиологического эффекта». Перев. с англ. М., Госатомиздат, 1962, стр. 205.
8. Доэрти Д. В кн. «Радиационная защита и восстановление». Перев. с англ. М., Атомиздат, 1964, стр. 49.
9. Константинова М. М., Граевский Э. Я. «Докл. АН СССР», 132, 6, 1427 (1960).

10. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 136, 5, 1219 (1961).
11. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Радиобиология», 1, 2, 270 (1961).
12. Зейтунян К. А. и др. «Радиобиология», 2, 4, 616 (1962).
13. Граевский Э. Я. и др. В кн. «Первичные и начальные процессы биологического действия радиации». М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 177.
14. Граевский Э. Я. и др. «Радиобиология», 4, 2, 197 (1964).
15. Van der Meer C., Van Bekkum D. International J. Radiation Biology, 1, 5 (1959).
16. Van der Meer V., Van Bekkum D. International J. Radiation Biology, 4, 105 (1961).
17. Van den Brenk H. A. S., Elliot K. Nature, 182, 1506 (1958).
18. Doull J., Tricou B. J. Federat. Proc., 20, No. 1, 1, 400 (1961).
19. Добровольский Н. М. «Радиобиология», 7, 2, 240 (1967).
20. Стрелков Р. Б. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Вып. IX. Сухуми, Изд-во «Алашара», 1967, стр. 161.
21. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 133, 4, 969 (1960).
22. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 140, 3, 705 (1961).
23. Van der Meer C. et al. Nature, 189, 588 (1961).
24. Van den Brenk H. A. S., Moore R. Nature, 183, No. 4674, 1530 (1959).
25. Van den Brenk H. A. S., Jamieson D. International J. Radiation Biology, 4, 4, 379 (1962).
26. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 145, 1, 195 (1962).
27. Семенов Л. Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. М.—Л., «Медицина», 1967.
28. Mayer S. H., Patt H. M. Federat. Proc., 12, 94 (1953).
29. Devik F. Brit. J. Radiol., 27, 320, 463 (1954).
30. Lothe F., Devik F. Acta radiol., 44, 4, 306 (1955).
31. Weiss L. International J. Radiation Biology, 3, 3, 285 (1961).
32. Hollcroft J. et al. Journal of the National Cancer Institute, 18, 5, 615 (1957).
33. Scott O. C. A. В кн. «Радиационные эффекты в физике, химии и биологии». Перев. с англ. Под ред. Д. Э. Гродзенского и П. Д. Горизонтова. М., Атомиздат, 1965, стр. 343.
34. Zatz L. M. International J. Radiation Biology, 6, 2, 105 (1963).
35. Rothe W. E. et al. Nature, 198, 4878, 403 (1963).
36. Федоров Б. А., Семенов Л. Ф. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Вып. IX. Сухуми, Изд-во «Алашара», 1967, стр. 165.
37. Hasagawa A. T., Landahl H. D. Radiation Res., 31, 3, 389 (1967).
38. Жеребченко П. Г. и др. «Докл. АН СССР», 129, 6, 1427 (1969).
39. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 5, 10, 28 (1960).
40. Martin E. I. Radiation Res., 12, 6, 705 (1960).
41. Osborne J. W., Solem R. Radiation Res., 11, 3, 458 (1959).
42. Баркая В. С., Семенов Л. Ф. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Вып. IX. Сухуми, Изд-во «Алашара», 1967, стр. 83.
43. Prasad K. N. et al. International J. Radiation Biology, 6, 3, 257 (1963).
44. Vergroesen A. J. et al. International J. Radiation Biology, 6, 2, 117 (1963).
45. Praslicka M. Fol. Biol., 3, 5, 271 (1957).
46. Salerno P. R., Friedel H. L. Radiation Res., 1, 288 (1954).
47. Petersen D., Du Bois K. Amer. J. Physiol., 181, 513 (1955).
48. Van Bekkum D. W. Nature, 196, 4860, 1164 (1962).

49. Рогозкин В. Д. и др. Радиозащитное действие цианистых соединений. М., Медгиз, 1963, стр. 91.
50. Романцев Е. Ф. Радиация и химическая защита. М., Атомиздат, 1968.
51. Cole L. J., Ellis M. E. Amer. J. Physiol., 175, 3, 429 (1953).
52. Яковлев В. Г. В кн. «Химическая защита организма от ионизирующих излучений». М., Атомиздат, 1960, стр. 14.
53. Vaseq Z. M., Herve A. Brit. J. Radiol., 24, 618 (1951).
54. Лучник Н. В., Тимофеева-Ресовская Е. А. «Докл. АН СССР», 116, 3, 407 (1957).
55. Яковлев В. Г., Иванов И. И. «Мед. радиология», 3, 5, 14 (1958).
56. Яковлев В. Г. В «Сб. рефератов по радиационной медицине за 1957 г.». Т. 2. М., Медгиз, стр. 9, 1959.
57. Домшлак М. П. и др. «Мед. радиология», 6, 3, 47 (1961).
58. Hietbrink B. E. et al. Federat. Proc., 19, 356 (1960).
59. Hietbrink B. E. et al. Toxicology and Applied Pharmacology, 3, 3, 267 (1961).
60. Ярмоненко С. П. В кн. «Материалы по биологическому действию протонов высоких энергий». М., Ин-т гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, 1962, стр. 50.
61. Vasek A., Rotkowska D. International J. Radiation Biology, 8, 3, 285 (1964).
62. Barlow G. et al. In «Symposia a special lectures». Buenos Aires 1959, p. 2.
63. Bloin L. T., Overman R. R. Federat. Proc., 18, 13 (1959).
64. Bloin L. T., Overman R. R. Radiation Res., 16, 5, 699 (1962).
65. Newsome J. R., Overman R. R. Radiation Res., 21, 4, 520 (1964).
66. Newsome J. R., Overman R. R. Radiation Res., 21, 4, 530 (1964).
67. Jacobus D. P., Dacquist M. P. Military Med., 126, 9, 698 (1961).
68. Peterson E., Mathews J. Nature, 168, 1126 (1951).
69. Спасская И. Г. В кн. «Тезисы докл. на пленуме Всесоюзного общества рентгенологов и радиологов». М., Изд-во МЗ РСФСР, 1952, стр. 21.
70. Andrews N. I., Brace K. C. Amer. J. Physiol., 187, 378 (1956).
71. Praslicka M., Nowak L. In «Sbornik prac. V. I. Lekarsky fakulty Univerzity Kominskeho u Kosiciach», 1958, p. 5.
72. Семенов Л. Ф., Прокудина Е. А. «Мед. радиология», 5, 1, 70 (1960).
73. Vasek A., Tasev T. International J. Radiation Biology, 10, 5, 509 (1966).
74. Стрелков Р. Б., Воробьев О. Я. «Радиобиология», 6, 1, 109 (1966).
75. Salerno P. R. et al. Radiation Res., 3, 344 (1955).
76. Rothe W. E., Grenan M. M. Science, 133, 3456, 88 (1961).
77. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 7, 3, 67 (1962).
78. Семенов Л. Ф. В кн. «Материалы научной конференции Института экспериментальной патологии и терапии АМН СССР». Сухуми, 1963, стр. 58.
79. Magdon E. Strahlentherapie, 122, 103 (1963).
80. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 1, 5, 789 (1961).
81. Арбузов С. Я. «Вестн. Акад. мед. наук СССР», 6, 10 (1958).
82. Арбузов С. Я. Sonderruck aus die Pharmazie, 14, 132 (1959).
83. Langendorff H. Strahlentherapie, 108, 57 (1959).
84. Achwod—Smith M. J. International J. Radiation Biology, 5, 201 (1961).
85. Николов И., Баев И. «Докл. Болг. АН», 14, 6, 647 (1961).
86. Costachel O. et al. Studii si cercetari biochim. Acad. RPR, 1, 4, 341 (1958).
87. Шашков В. С. и др. «Фармакология и токсикология», 30, 1, 109 (1967).
88. Романцев Е. Ф. В кн. «Защита и восстановление при лучевых поражениях». М., «Наука», 1966, стр. 244.
89. Vaseq Z. M., Herve A. Strahlentherapie, 95, 215 (1954).

90. Baldini G., Ferri L. Brit. J. Radiol., 30, 95 (1957).
91. Тиунов Л. А., Васильев Г. А. «Радиобиология», 8, 5, 765 (1968).
92. Джекобсон Л. О. В кн. «Радиобиология» Перев. с англ. Под ред. Холлендера. М., Медгиз, 1960, стр. 307.
93. Туманян М. А. В кн. «Тезисы докл. VI межинститутской конференции по проблеме «Вопросы радиационной иммунологии и микробиологии». М., Ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, 1967, стр. 91.
94. Извекова А. В., Туманян М. А. Там же, стр. 83.
95. Намазов С. Т. Там же, стр. 44.
96. Hollander A. Bull. Atomic Scientists, 12, 3, 76 (1956).
97. Urso P. Radiation Res., 7, 4, 457 (1957).
98. Urso P. et al. Blood., 13, 7, 665 (1958).
99. Cosgrove G. F. et al. Radiation Res., 9, 1, 103 (1958).
100. Бесард В. и др. Цит. по [92], стр. 307.
101. Бесард В., Джекобсон Л. Цит. по [92], стр. 307.
102. Mc Laughlin M. M. Radiation Res., 31, 3, 657 (1967).
103. Bacc Z. M., Herve A. Arch. internat. physiol., 61, 434 (1954).
104. Романцев Е. Ф., Жуланова З. И. «Биохимия», 21, 6 (1956).
105. Романцев Е. Ф., Жуланова З. И. «Вопр. мед. химии», 5, 1 (1959).
106. Du Bois K. et al. Radiation Res., 2, 79 (1955).
107. Strubelt O. Strahlentherapie, 121, 4, 613 (1963).
108. Landendorff H. Strahlentherapie, 95, 238 (1954).
109. Alexander P. et al. Radiation Res., 2, 392 (1955).
110. Doherty D. et al. Radiation Res., 7, 13 (1957).
111. Koch R. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 225, 179 (1955).
112. Szorady I. et al. Naturwissenschaften, 53, 20, 527 (1966).
113. Szorady I. et al. Magyar Radiologia, 19, 2, 98 (1967).
114. Граевский Э. Я. «Радиобиология», 7, 5, 715 (1967).
115. Revesz L., Bergstrand H. Nature, 200, 4906, 594 (1963).
116. Revesz L., Modig H. Nature, 207, 4995, 430 (1965).
117. Locelyn P. Nature, 202, 4937, 1115 (1964).
118. Тиунов Л. А. «Успехи соврем. биол.», 48, 1 (4), 59 (1959).
119. Jemieson D., Van den Brenk H. In «Radiobiology, Proc. 3 d, Australasian Conf. of radiobiology». Sydney, 1960 ilbery PLT, ed. London, Butterworth, 1961, p. 142.
120. Van der Meer C. et al. International J. Radiation Biology, 6, p. 151 (1963).
121. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1968, стр. 174.
122. Straube R. L., Patt H. M. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 84, 3, 702 (1953).
123. Puscott et al. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 95, 4, 687 (1957).
124. Jacobus D. P. Federat. Proc., 18, 1, 74 (1959).
125. Die Stefano V. Annals of the New York Academy of Sciences., 114, art I, 11, 588 (1964).
126. Connors T. A. et al. Biochemical Pharmacology, 14, 4, 569 (1965).
127. Zins G. et al. Цит. по [121], стр. 75.
128. Harris M. D., Noonan T. R. Radiation Res., 14, 4, 473 (1961).
129. Harrison W., Leffingwell T. P. Radiation Res., 16, 4, 579 (1962).
130. Pitcock J. A., Melville G. S. Radiation Res., 16, 5, 692 (1962).
131. Van Lancker J. L. et al. Federat. Proc., 21, 2, 423 (1965).
132. Melville G. S. et al. Radiation Res., 26, 2, 211 (1965).
133. Wang R. J. H. et al. Nucl. Sci. Abstrs., 14, 7, 6084 (1960).
134. Wang R. J. H., Kereiakes J. G. Acta radiol., 58, 2, 99 (1962).
135. Ярмоненко С. П. и др. В кн. «Влияние ионизирующих излучений на организм. Проблемы трансплантации и регенерации». Итоги науки, 1962. М., Ин-т научной информации, 1964, стр. 66.
136. Мухин Е. А., Рачинский Ф. Ю. В кн. «Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции». Свердловск, 1961, стр. 167.

137. Fastier F. Pharmacol. Rev., 14, 37 (1961).
138. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 8, 4, 582 (1968).
139. Rothe W. E. et al. Science, 141, 3576, 160 (1963).
140. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 193.
141. Chivremont S. Comptes rendus Societe biologie, 147, 1—2, 164 (1953).
142. Therkelsen A. I. Acta pathol. et microbiol scand., 42, 201 (1958).
143. Джаракьян Т. К. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». Под ред. А. В. Лебединского. М., «Медицина», 1964, стр. 162.
144. Smith W. W. Science, 127, 370 (1958).
145. Coll L. I., Gospe S. R. Radiation Res., 15, 684 (1961).
146. Семенов Л. Ф. В кн. «Тезисы докладов совещания по проблеме связи между структурой и действием лекарственных средств». Тарту, 1956.
147. Семенов Л. Ф., Прокудина Б. А. В кн. «Труды Всесоюзной конф. по медицинской радиологии. Клиника и терапия лучевой болезни». М., Медгиз, 1957, стр. 68.
148. Семенов Л. Ф. «Мед. радиология», 3, 6, 58 (1958).
149. Семенов Л. Ф. В кн. «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». М.—Л., Медгиз, 1959, стр. 202.
150. Семенов Л. Ф. Folia biol., 5, 204 (1959).
151. Боженко Л. В. В кн. «Вопросы радиобиологии». Т. 2. М.—Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1957, стр. 402.
152. Воскобойников Г. В. В кн. «Вопросы радиобиологии». Т. 2. М.—Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1957, стр. 431.
153. Rogozkin V. D. В кн. «Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни». М., Медгиз, 1969, стр. 360.
154. Семенов Л. Ф. «Мед. радиология», 5, 5, 47 (1960).
155. Melville G. S. et al. Aerospace Med., 34, 10, 938 (1964).
156. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Труды Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова». Т. 150. Л., Изд-во ВМА им. С. М. Кирова, 1963, стр. 33.
157. Veniga T. International J. Radiation Biology, 6, 493 (1963).
158. Богатырев А. В. В кн. «Вопросы радиобиологии и клинической радиологии». Т. 5. М.—Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1965, стр. 134.
- 158a. Stork E. J. et al. Radiation Res., 35, 2, 548 (1968).
159. Langendorff H. Strahlentherapie, 108, 2, 251 (1959).
160. Langendorff H., Melching H. J. Strahlentherapie, 110, 4, 505 (1959).
161. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 113, 4, 603 (1960).
162. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 118, 3, 341 (1962).
163. Behor I. J. et al. Radiation Res., 21, 223 (1964).
164. Жеребченко П. Г. и др. «Ж. общ. биол.», 21, 2, 157 (1960).
165. Красных И. Г. и др. «Радиобиология», 2, 2, 298 (1962).
166. Айрапетян Г. М., Жеребченко П. Г. «Радиобиология», 4, 2, 259 (1964).
167. Wang R. I. H., Kereiakes J. G. Radiation Res., 11, 3, 476 (1959).
168. Wang R. I. H. Radiation Res., 19, 1, 230 (1963).
169. Wang R. I. H., Bellantyne J. Radiation Res., 23, 3, 369 (1964).
170. Gantz J. A., Wang R. I. H. J. of Nuclear Medicine, 5, 8, 606 (1964).
171. Hasagawa T., Wang R. I. H. Radiation Res., 31, 3, 563 (1967).
172. Ярмоненко С. П. «Вестн. Акад. мед. наук СССР», № 7, 66 (1964).
173. Ярмоненко С. П. «Ж. общ. биологии», 26, 4, 501 (1965).
174. Ярмоненко С. П. и др. «Радиобиология», 5, 6, 899 (1965).
175. Dimitrov L. Strahlentherapie, 127, 4, 599 (1965).
176. Maisin J. R. In «Radiobiological Symposium and Fifth annual Meeting of the European Society for Radiation Biology», September 4—8, 1967, p. 130.

177. Arghittu C. et al. *Minerva med.*, 9, 6, 376 (1965).
178. Arghittu C. et al. *Minerva med.*, 56, 91, 3861 (1965).
179. Холлендер А., Степльтон Дж. В кн. «Ионизирующие излучения и клеточный метаболизм». Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1958, стр. 154.
180. Vos O. et al. In «Association des Radiobiologistes des pays d'Euratom., Meeting of Karlsruhe oct. 18». 1963.
181. Гусарева Э. В. и др. «Радиобиология», 8, 7, 72 (1968).
182. Eldjarn L., Pihl A. *J. Biol. Chem.*, 225, 1, 449 (1957).
183. Pihl A. *J. Biol. Chem.*, 227, 1, 339 (1957).
184. Akerfeldt S. *Acta chem. scand.*, 14, 5, 1019 (1960).
185. Akerfeldt S. *Acta chem. scand.*, 15, 3, 575 (1961).
186. Жеребченко П. Г. Диссертация. Л., ВМА им. Кирова, 1964.
187. Bennet J. *Exptl Med. and Surg.*, 11, 103 (1953).
188. Утевская Л. Б., Кричевская Е. И. В кн. «Гистогематические барьеры и ионизирующая радиация». М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 179.
189. Александров С. Н. В кн. «Восстановительные процессы при радиационных поражениях». М., Атомиздат, 1964, стр. 104.
190. Александров С. Н. «Радиобиология», 5, 2, 161 (1965).
191. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. В кн. «Тезисы докладов IV научной конференции по проблеме восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». М.—Л., АМН СССР и ЦНИРРИ МЗ СССР, 1967, стр. 42.
192. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. «Радиобиология», 8, 6, 843 (1968).
193. Ярмоненко С. П. «Докл. АН СССР», 162, 1, 205 (1965).
194. Ярмоненко С. П. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 262.
195. Sztanyik L. In «Studies biophysica Radiobiological Symposium and Fifth annual Meeting of the European Society for Radiation. Biology», 1967, p. 219.
196. Patt H. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 84, 1, 189 (1953).
197. Bond V. et al. *Federat. Proc.*, 13, 1, 424 (1954).
198. Doull J. *Archiwum Environment Health*, 2, 3, 284 (1961).
199. Свердлов А. Г. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. Кирова, 1966, стр. 230.
200. Hollender A. et al. *Blood.*, 16, 4, 1499 (1960).

АНТАГОНИЗМ В РАДИОЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ВЕЩЕСТВ

АНТАГОНИСТЫ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

В настоящее время уже известны не только вещества, усиливающие действие радиопротекторов, но и их антагонисты. Особенно хорошо изучены в этом плане антагонисты биогенных аминов. Менее полно исследовались антагонисты меркаптосоединений.

Целенаправленные поиски антагонистов L-цистеина впервые проведены В. Г. Яковлевым [1–3]. Им обнаружено, что радиозащитное действие этой аминокислоты уменьшается, если она вводится животным совместно с пировиноградной, щавелевоуксусной, адениловой, нуклеиновой кислотами, а также с альдегидами или спиртами.

Описано также снижение противолучевой активности цистеина при введении крысам перед облучением повторно, в течение нескольких суток адренокортикотропного гормона (АКТГ) [4]. Такой же результат еще ранее получен и при введении кортизона [5]. Однако однократное применение АКТГ или кортизона за 3 ч перед введением мышам цистамин [6] не снижало его противолучевой активности (доза 750–850 p) (табл. 31).

Таблица 31

Влияние АКТГ и кортизона на радиозащитный эффект цистамин в опытах на мышах

Соединение	Время введения до облучения	Доза, мг/кг	Способ введения	n	Выживаемость, %	P к цистамину
Цистамин	5–10 мин	150	Внутрибрюшинно	20	45	—
АКТГ + цистамин	3 ч 5–10 мин	1 ед/мышь 150	Подкожно Внутрибрюшинно	20	50	>0,5
Цистамин	То же	150	То же	40	40	—
Кортизон + цистамин	3 ч 5–10 мин	200 150	Подкожно Внутрибрюшинно	40	37,5	>0,5

Глава 3

Считается [7], что противолучевая активность цистеамина и цистамина может быть ослаблена также с помощью М-холинолитиков (атропина или метилдифацила), а симпатические антагонисты (симпатолитин, дарентин, аминазин), антигистаминные и антисеротониновые препараты не оказывают подобного действия. Однако другие авторы [8], напротив, наблюдали даже некоторое повышение эффективности цистеамина под влиянием атропина. К сожалению, результаты опытов в этих двух работах статистически не обработаны, что затрудняет анализ полученных данных.

В более поздних работах [9, 9а] изучалось влияние атропина, метилатропина, а также других нейролитических средств: центрального холинолитика — метамизила, ганглиоблокатора — гексония, на противолучевую активность АЭТ, цистеамина и цистамина. Ни атропин, ни остальные фармакологические средства не оказали влияния на эффективность упомянутых серусодержащих протекторов. Следовательно, участие холинэргических систем в механизме радиозащитного действия аминокислот весьма сомнительно.

Имеется указание [10] о способности холинолитиков — ИЭМ-96, гексония, антикаина снижать радиозащитный эффект тиомочевины. Но авторы не приводят данных о количестве мышей в группах, поэтому нет возможности иметь представление о выраженности обнаруженных различий.

Используя в качестве показателя радиозащитного действия содержание ДНК в тонком кишечнике, установлено [9] наличие антагонизма цистеамина и синкавита. Небольшое снижение эффекта защиты цистеамина наблюдали [12, 13] также при комбинации его со стрептомицином. Видимо, это связано со взаимной инактивацией аминокислоты и антибиотика. Так, в других работах отмечается, что цистеамин и цистеин способны инактивировать стрептомицин [14] и пенициллин [15]. Цистеамин, кроме того, применялся [16, 17] с положительным результатом для защиты нервных клеток млекопитающих от токсического действия стрептомицина.

Некоторое снижение радиозащитного эффекта цистеамина имелось в опытах на мышах при одновременном применении этого амина с рибонуклеиновой кислотой [7].

Как упоминалось в предыдущей главе, антагонистическим действием в отношении S-этилизотиомочевины обладает сосудорасширяющее средство папаверин [18].

В сравнительно ранних работах [19—22] приводились данные о том, что противолучевая активность цистеина, цистеамина и глутатиона снижается, если животные в момент облучения дышат газовой смесью с высоким содержанием кислорода. Незначительное уменьшение защитного эффекта в опытах на крысах в аналогичных условиях наблюдали [23] при использовании для целей защиты *n*-пропилового эфира цистеина.

Позже, в исследованиях, выполненных на мышах и крысах, показано [24—27], что способность ослаблять тяжесть лучевого поражения у АЭТ, цистамина, цистеамина и цистеина либо изменяется слабо, либо совершенно не изменяется, если животные в момент лучевого воздействия дышат чистым кислородом. Эти данные поколебали прежние представления о наличии антагонистических отношений между кислородом и серусодержащими радиопротекторами.

В заключение следует обратить внимание на то обстоятельство, что многие изученные «фармакологические анализаторы» не оказывают какого-либо влияния на противолучевую активность аминотиолов. В то же время отчетливый антагонизм в отношении радиозащитного действия этого класса соединений проявили различные вещества с мало выраженными фармакологическими свойствами. Механизм отрицательного влияния рассмотренных веществ на эффективность данной группы радиопротекторов изучен недостаточно. Можно только предполагать, что многие из них, как это было продемонстрировано на примере взаимодействия стрептомицина с цистеином и цистеамином, способны вызывать инактивацию аминотиолов. Это в конечном счете, по-видимому, и приводит к снижению величины их радиозащитного эффекта.

АНТАГОНИСТЫ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ И ДРУГИХ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

При изучении механизма радиозащитного действия индолилалкиламинов, других биогенных аминов и родственных им соединений установлено, что фармакологические антагонисты этих веществ снижают их противолучевую активность. Так, в частности, способность ацетилхолина, карбахолина или других холинотиметиков повышать радиорезистентность животных теряется [7, 9 а, 28—31], если эти вещества применяются в комбинации с атропином, дифацилом или тифеном, являющимися холинолитиками М-холинореактивных рецепторов. Таким действием не обладают Н-холинолитики — тетраэтиламмоний или дитилин. Они даже несколько увеличивают выживаемость облученных мышей, связанную с применением ацетилхолина [29, 32].

Противолучевая активность гистамина также заметно ослабевает, если он вводится животным совместно с его фармакологическими антагонистами — димедролом или фенерганом [7, 28]. Другие авторы, используя в качестве показателя защиты способность радиопротекторов предотвращать у восьмидневных мышат появление вызванной облучением эпиляции [33], обнаружили [34], что фенерган по этому тесту полностью подавляет радиозащитное действие даже больших доз гистамина. Менее эффективен был другой антигистаминный препарат — неоантерган. Он снимал защитный эффект только малых доз вво-

димого экзогенного гистамина и вещества 48/80, являющегося сильным высвободителем этого эндогенного амина.

Антагонистическое влияние на радиозащитный эффект катехоламинов оказывают адренолитики — аминазин и дигидроэрготамин [7, 28]. О влиянии симпатиколитика дибенамина на радиозащитный эффект адреналина имеются противоречивые сообщения. По одним данным [28], это вещество снижает, а по другим [7] не изменяет противолучевую активность адреналина. Раздельным и комбинированным применением веществ, блокирующих α - и β -адренорецепторы, не получено полного снятия радиозащитного эффекта адреналина или норадреналина [34 а].

Поиски средств, способных изменить противолучевую активность индолилалкиламинов, проводились многими авторами. Результаты этих исследований обобщены в табл. 32, 33, 35. Суммированные материалы по этому вопросу в несколько меньшем объеме можно найти также в работе Мелхинга и Штреффера [35].

Анализ приведенных в табл. 32 данных показывает, что в числе веществ, отрицательно влияющих на радиозащитный эффект индолилалкиламинов, оказались их фармакологические антагонисты — диэтиламидлизергиновая кислота (ДЛК), ее производные — БОЛ-148 и дезерил и антиметаболит серотонина — БАС-фенол.

В настоящее время известно [44, 45] два вида чувствительных к серотонину образований — рецепторы «нервного» типа (М-рецепторы) и «мышечного» типа (Д-рецепторы). Соответственно этому различают М-антагонисты серотонина (атропин, морфин, кокаин, метадон) и Д-антагонисты (ДЛК, дегидроэрготамин, дибенамин или его аналог дибензилин). Атропин и кокаин, например, блокируют действие серотонина на кишку морской свинки, но не ослабляют вызываемое им сокращение матки крысы или сосудов изолированного уха кролика.

Во влиянии серотонина на кровяное давление отмечаются прессорный и депрессорный эффекты, которые по-разному выражены у животных различных видов. При этом было показано, что антагонисты Д-типа уменьшают преимущественно прессорное и сосудосуживающее [46—48], а М-антагонисты гипотензивное действие серотонина [47, 49, 50].

Из табл. 32 видно, что радиозащитный эффект серотонина и мексамина закономерно уменьшался, если эти вещества вводили животным на фоне применения Д-антагонистов — ДЛК и ее производных — дибенамина, дибензилина. Влияние М-антагонистов оказалось менее выраженным: атропин несколько уменьшал защитный эффект серотонина, но морфин, также относящийся к М-антагонистам, не влиял на противолучевую активность серотонина [7] и даже повышал ее у мексамина.

Антагонизм в отношении противолучевой активности серотонина выявлен у целой группы симпатиколитиков — регитина,

Таблица 32
Влияние Д- и М-антагонистов и антиметаболитов серотонина
на радиозащитный эффект индолилалкиламинов*

Соединение	Доза, мг/кг	Вид животного	Критерий эффективности	Литература
ДЛК + серотонин	0,114+4,9	Крысы	Выживаемость	[36, 37]
ДЛК + серотонин	1,0+10-50	Мыши	То же	[7, 37]
ДЛК + триптамин + ацетилхолин	1,0+75+30	»	»	[7]
БОЛ 148 + серотонин	0,5-1+5-50	»	»	[36, 38-40]
БОЛ 148 + ДЛК + серотонин	0,5+1,0+5,0	»	»	[38]
БОЛ 148 + серотонин	12,5+8,5-	»	Эпиляция	[34]
Дезерил + серотонин	10+50	»	Выживаемость	[41]
Дезерил + мексамин	10+50	»	То же	[41]
Дибенамин + мексамин	50+50	»	»	[42]
Дибензилин + серотонин	1,25+100	»	»	[43]
Морфин + серотонин	5+10	»	»	[7]
Атропин + серотонин	1,25+100	»	»	[43]
БАС-фенол + серотонин	34,5+4,9	Крысы	»	[36]

* Отмечено наличие антагонизма во всех случаях, кроме комбинированного применения морфина с серотином.

аминазин.
онна (1967).
зин. 1967.

Влияние с
антигис
на

Регитин -- серот
Аминазин -- серот

Нохимбин -- серот
Адреналин + мекс
Фенамин -- мексам
Апрессолин + сер
Непрессол + серот
Димедрол + мекс
Димеболин + мек
Пипольфен + мек
Натрий цианисты
ротонин
АКТГ + мексамин

* Критерием эфф

активностью
макологическ
низм его в о
аминов.

Высказано
щитного эфф
ния аминазин
ций организм
нервной сист
да надо был
вотных и пр
тельности же
ность даже н
Уменьшен
дали также
лином или ф
логические
[57, 58], при
фармакологи

аминазина, апрессина, непрессола и в меньшей степени иохимбина (табл. 33). Некоторые из этих веществ, например аминазин, обладают антигистаминной и, главное, антисеротониновой

Таблица 33

Влияние симпатиколитиков, симпатомиметиков, спазмолитиков, антигистаминных препаратов и некоторых других веществ на радиозащитный эффект индолилалкиламинов*

Соединение	Вид животного	Доза, мг/кг	Антагонизм	Литература
Регитин + серотонин	Мыши	1—10 + +50—100	+	[43—51]
Аминазин + серотонин	Крысы	35+12	—	[52]
	Мыши	12,5+75	+	[53]
Иохимбин + серотонин	»	3+50	+	[51]
Адреналин + мексамин	»	2+50	+	[42]
Фенамин + мексамин	»	10+50	+	[42]
Апрессолин + серотонин	»	10+50	+	[51]
Непрессол + серотонин	»	10+50	+	[51]
Димедрол + мексамин	»	50+75	—	[54]
Димеболин + мексамин	»	10+50	+	Собственные данные То же
Пипольфен + мексамин	»	25+50	+	
Натрий цианистый + серотонин	Крысы	2 мг/крыса + +2 мг/крыса	+	[25]
АКТГ + мексамин	Мыши	1 ед/мышь + +25	+	[6]

* Критерием эффективности служила выживаемость.

активностью [55, 56]. Вероятно, последняя особенность фармакологического действия аминазина ответственна за антагонизм его в отношении противолучевых свойств индолилалкиламинов.

Высказано предположение [53] о том, что уменьшение защитного эффекта мексамина после предварительного применения аминазина обусловлено ослаблением адаптационных реакций организма в связи с выключением симпатических отделов нервной системы. Однако, если принять такое объяснение, тогда надо было бы ожидать снижения радиорезистентности животных и при раздельном применении аминазина. В действительности же, под влиянием этого вещества радиорезистентность даже несколько повышается.

Уменьшение радиозащитного действия мексамина наблюдали также и при его комбинированном применении с адреналином или фенамином [42]. Влияние последнего на фармакологические свойства мексамина было изучено в работах [57, 58], причем по некоторым показателям выявлено наличие фармакологического антагонизма. Возможно, этим и объяс-

няется отрицательное влияние фенамина на противолучевую активность мексамина.

Таким образом, и в отношении индолилалкиламинов выясняется, что их фармакологические антагонисты или антиметаболиты одновременно являются и антагонистами радиозащитного действия. Видимо, с этим связано также и отрицательное влияние симпатиколитиков, которые, вероятно, могут препятствовать проявлению симпатикомиметического действия индолилалкиламинов и, в частности, сосудосуживающего эффекта, ответственного за их противолучевую активность. Радиозащитный эффект серотонина не уменьшается после предварительного применения холиномиметических веществ [9a].

В свете развиваемых в последнее время представлений [59] о роли эндогенных меркаптогрупп в механизме действия радиопротекторов необходимо также учитывать свойство апрессина, непрессола и дибензилина блокировать меркаптогруппы белковых молекул [60].

Под влиянием индолилалкиламинов в организме животных высвобождается эндогенный гистамин [61, 62], который определяет некоторые стороны фармакологического действия данного класса соединений. Это находит, например, выражение в способности антигистаминных препаратов модифицировать сосудистые реакции, связанные с применением серотонина [63—65]. Несмотря на это, для ряда антигистаминных средств не выявлено антагонизма в отношении радиозащитного действия индолилалкиламинов [36, 54].

В исследовании, проведенном нами совместно с Т. Г. Зайцевой [65a] в качестве антигистаминных препаратов использовались пипольфен и димеболин. Последний особенно значительно превосходит димедрол по специфической активности [66, 67]. Из табл. 34 видно, что димеболин и пипольфен оба оказали отрицательное влияние на радиозащитный эффект мексамина. Подобно тому, как это уже известно в отношении

Таблица 34
Влияние антигистаминных препаратов на радиозащитный эффект мексамина у мышей*

Соединение	Доза препарата, мг/кг	Доза облучения, p	Выживаемость, %	P к мексамину
Физиологический раствор (контроль)	—	600	22	—
Мексамин	50	750	55	—
Димеболин + мексамин	10+50	750	25	<0,02
Пипольфен + мексамин	25+50	750	11	<0,01
Димеболин	10	600	22	—

* Число мышей в каждом опыте 40.

многих других антигистаминных средств, димеболин сам по себе не снижает радиорезистентность животных.

Обнаружив достаточно выраженное антагонистическое влияние изученных веществ в отношении радиозащитного эффекта мексамина, мы не можем сделать окончательный вывод об исключительном значении их специфической противогистаминной активности. Так, у димеболина возможно, кроме антигистаминных, наличие также и антисеротониновых свойств, а пипольфен, являясь производным фенотиазина, как и аминазин, обладает еще и симпатолитическим действием.

В опытах на мышах и крысах некоторыми исследователями [24—27] установлено значительное снижение противолучевой активности биогенных аминов, в том числе и индолилалкиламинов, если животные в момент облучения дышали кислородом под давлением.

Отрицательное влияние цианистого натрия на радиозащитное действие серотонина объясняется способностью NaCN блокировать эндогенное дыхание, благодаря чему нарушается утилизация кислорода и повышается его концентрация в тканях [24]. Кислород же, как известно, обладает радиосенсибилизирующим действием. Противолучевая активность мексамина может быть ослаблена также с помощью АКТГ [6].

О влиянии ингибиторов моноаминоксидазы, участвующей в метаболизме индолилалкиламинов, на радиозащитное действие этой группы радиопротекторов нет единства мнений (табл. 35). В работах [38, 68—71] установлено ослабление и даже усиление [41] радиозащитного действия индолилалкиламинов после предварительного введения животным веществ, угнетающих активность указанной ферментной системы. Противоречивость резуль-

Таблица 35

Влияние ингибиторов моноаминоксидазы на радиозащитный эффект индолилалкиламинов у мышей*

Соединение	Доза, мг/кг	Антагонизм	Литература
Ипразид + серотонин	100+50 200+50	+	[38] [41]
Ипразид + триптамин	100+50—100	±	[68]
Ипразид + мексамин	100—200+10—25	—	[41, 70]
Ro-4-1385 + серотонин	100+50	+	[38]
F — 200 + серотонин	2,5+50	+	[38]
Фенилизопропилгидразин + мексамин	30+25	+	[70]
α-Метилтриптамин + триптамин	12,5+75—100	+	[68]
α-Метилтриптамин + серотонин	12,5+50	+	[69]
α-Метилтриптамин + мексамин	15+50	+	[71]

* Критерием эффективности служила выживаемость.

татов исследований, видимо, объясняется главным образом использованием авторами неодинаковых ингибиторов моноаминоксидазы. Более подробно этот вопрос рассматривается в гл. 8.

Следовательно, почти все вещества, проявляющие антагонизм в отношении радиозащитного действия индолилалкиламинов, прямо или косвенно оказывают антагонистическое влияние и на их фармакологические свойства. Все это свидетельствует об определяющей роли фармакодинамики данной группы протекторов в проявлении их противолучевой активности.

ПОНИЖЕНИЕ РАДИОЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ ПРИ ИХ ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ИЛИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПОСЛЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ

Повторное введение животным индолилалкиламинов приводит к ослаблению их фармакологической активности [72, 73]. В этой связи необходимо выяснить, нет ли после введения радиопротекторов следовых реакций, способных усилить или ослабить противолучевую активность индолилалкиламинов при их последующем введении.

В проведенных опытах [74] для выяснения этого вопроса имелось три группы мышей (табл. 36), получавших за 5—10 мин до облучения в дозе 700 р мексامين. Животным первой группы (контрольной) дополнительно за 4 ч до облучения вводили физиологический раствор, а животным двух последующих групп соответственно мексامين или 6-метокситриптамиин.

Таблица 36

Радиозащитный эффект мексamina у мышей при его повторном применении, а также после предварительного введения 6-метокситриптамиина [74]*

Условия опыта	Выживаемость, %	P к контролю
Физиологический раствор + через 4 ч мексامين 25 мг/кг (контроль)	60	—
Мексامين 50 мг/кг + через 4 ч мексامين 25 мг/кг	25	<0,01
6-Метокситриптамиин 50 мг/кг + через 4 ч мексامين 25 мг/кг	67,5	>0,5

* Число животных в каждой группе 40.

Как видно из таблицы, эффект защиты в первой (контрольной) группе был высоким — выживаемость составляла 60%. Предварительное введение мексamina снизило защитный эффект до 25%, в то время как неэффективный в радиозащитном отношении его аналог — 6-метокситриптамиин при тех же условиях опыта не оказал влияния на противолучевую активность мексamina.

Следовательно, повторным введением высокоэффективного препарата — мексамина можно выявить наличие у него отрицательного последствия, которое отсутствует у вещества, практически лишенного радиозащитных свойств — 6-метокситриптамина. хотя он тоже относится к классу индолилалкиламинов.

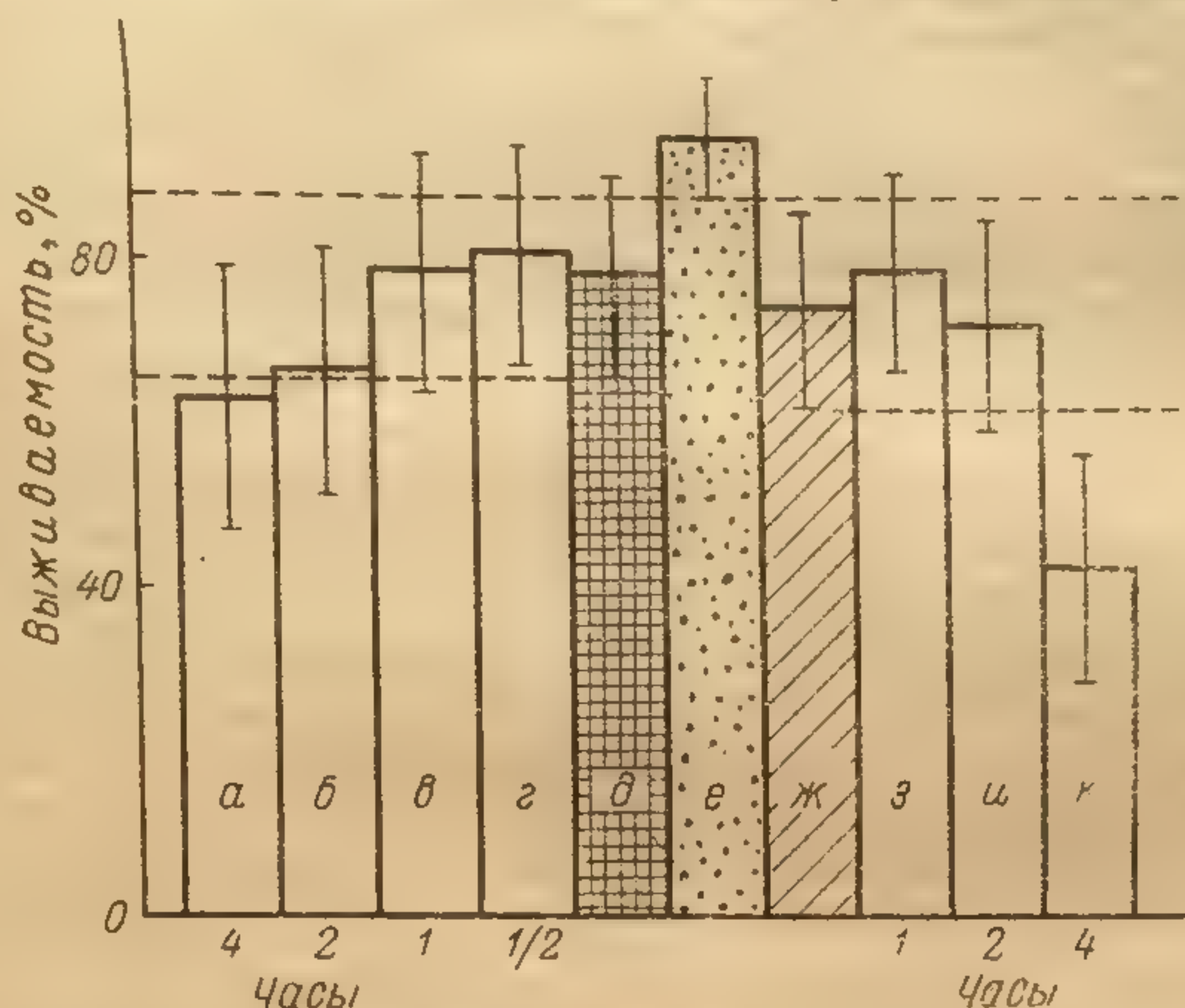


Рис. 1. Взаимное влияние цистамина и мексамина на радиозащитное действие в опытах на мышах [74] (доверительный интервал при $P=0,05$):
 а—г — введение цистамина через различное время после мексамина; д — цистамин; е — одновременное введение обоих препаратов; ж — мексамин; з—к — введение мексамина через различное время после цистамина.

На рис. 1 суммированы результаты исследования по взаимному влиянию мексамина и цистамина на противолучевую активность [74]. При одновременном введении двух препаратов (группа е) выживаемость была значительно выше, чем в группах животных, получавших отдельно цистамин (группа д) или мексамин (группа ж). Предварительное введение мексамина за 2 и, особенно, за 4 ч несколько снизило радиозащитный эффект цистамина, но эти различия статистически недостоверны. В то же время предварительное (за 4 ч) применение цистамина статистически достоверно снизило противолучевую активность мексамина.

Таким образом, и после цистамина возникает последствие, на фоне которого наблюдается довольно заметное снижение радиозащитного эффекта мексамина и менее выраженное цистамина.

Наши знания относительно этой второй фазы в действии радиопротекторов пока еще недостаточны. Но уже имеющийся

экспериментальный материал [74—76] с несомненностью свидетельствует, что и в этом случае важная роль принадлежит изменению на фоне последствий фармакологических свойств индолилалкиламинов.

Очень возможно наличие связи рассматриваемого отрицательного последствия радиопротекторов с их способностью стимулировать функцию гипофиз-адреналовой системы [7, 77—81]. Такое объяснение подкрепляется данными [82] об изменении противолучевой активности веществ в зависимости от фазы стрессовой реакции.

Изложенный в настоящей главе материал показывает, что многие вещества, относящиеся к самым различным классам химических соединений, проявляют антагонизм в отношении радиопротекторов. Уменьшение противолучевой активности индолилалкиламинов, как правило, достигается изменением их фармакологических свойств. Отрицательное влияние на радиозащитный эффект этой группы радиопротекторов оказывают препараты с антисеротониновой активностью, антиметаболиты серотонина, симпатиколитики, симпатомиметики, некоторые антигистаминные средства, цианистый натрий и ряд ингибиторов фермента моноаминоксидазы. Такой же результат достигается облучением защищенных индолилалкиламинами животных в атмосфере с повышенным содержанием кислорода, а также предшествующим применением аминотиолов или эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов.

В отличие от индолилалкиламинов, противолучевая активность аминотиолов не может быть существенно изменена с помощью фармакологических средств. Антагонисты этого класса радиопротекторов, как правило, относятся к веществам со слабо выраженной способностью изменять функциональное состояние организма животных. По-видимому, одним из путей осуществления антагонизма в этом случае является химическое взаимодействие, приводящее к инактивации аминотиолов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев В. Г. В кн. «Сборник рефератов по радиационной медицине за 1957 г.» Т. 2. М., Медгиз, стр. 9.
2. Яковлев В. Г. В кн. «Тезисы докладов научной конференции, посвященной 70-летию ИЭМ по проблеме «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни», Л., Изд-во ИЭМ АМН СССР, 1960, стр. 70.
3. Яковлев В. Г. В кн. «Химическая защита организма от ионизирующих излучений». М., Атомиздат, 1960, стр. 41.
4. Кедрова Е. М., Крехова М. А. «Мед. радиология», 4, 1, 60 (1959).
5. Wentworth J. H. et al. Radiology, 59, 4, 559 (1952).
6. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. «Радиобиология», 7, 1, 105 (1967).
7. Семенов Л. Ф. Профилактика лучевой болезни в эксперименте. М.—Л., «Медицина», 1967, стр. 30.
8. Арбузов С. Я. и др. В кн. «Труды Всесоюзной конференции по меди-

- цинской радиологии. Клиника и терапия лучевой болезни». М., Медгиз, 1957, стр. 71.
9. Стрелков Р. Б. «Радиобиология», 7, 6 939 (1967).
 - 9a. Эффлер К., Стайб А. «Радиобиология, радиотерапия», 10, 3, 400 (1969).
 10. Хараузов Н. А. В кн. «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». М.—Л., Медгиз, 1959, стр. 202.
 11. Paoletti R. In «Immediate and Low Level Effects ionizing Radiation». London Taylor and Francis Ltd., 1960, p. 203.
 12. Ермольева З. В. «Антибиотики», 4, 6, 78 (1959).
 13. Семенов Л. Ф. «Антибиотики», 7, 10, 912 (1962).
 14. Denkelwater R. et al. Science, 102, 12 (1945).
 15. Nakken K. et al. Biochemical Pharmacology, 3, 89 (1960).
 16. Kleyskens P. Compt. rend. Soc. biol., 147, 733 (1953).
 17. Kleyskens P. Nature, 172, 912 (1953).
 18. Rothe W. E. et al. Science, 141, 3576, 160 (1963).
 19. Salerno P., Friedel H. Federat. Proc., 12, 1, 364 (1953).
 20. Gerschman K. et al. Science, 119, 623 (1954).
 21. Salerno P. et al. Radiation Res., 3, 3, 344 (1955).
 22. Salerno P. et al. Nucl. Sci. Abstrs., 10, 3, 1167, 143 (1956).
 23. Исупова Л. С., Яковлев В. Г. Информ. бюлл. «Радиобиология», 4, 33 (1963).
 24. Van den Brenk H. A. S., Jamison D. Internat. J. Radiation Biol., 4, 4, 379 (1962).
 25. Van den Brenk H. A. S., Van den Moore R. Nature, 183, 4674, 1530 (1959).
 26. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 140, 3, 705 (1961).
 27. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 145, 1, 195 (1962).
 28. Van der Meer C. Internat. J. Radiation Biol., 1, 1, 5 (1959).
 29. Семенов Л. Ф. В кн. «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». М.—Л., Медгиз, 1959, стр. 202.
 30. Burnett W. J. et al. Amer. J. Physiol., 174, p. 254 (1953).
 31. Effler K., Staib A. H. In «Studies biophysica Radiobiological Symposium and Fifth Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology», 1967, p. 42.
 32. Семенов Л. Ф. В кн. «Дитилин и опыт его клинического применения». Тарту, 1957, стр. 87.
 33. Radivajevic D. V. et al. J. de Physiologie, 52, 1, 205 (1960).
 34. Radivajevic D. V. et al. Compt. rend. Soc. biol., 154, 7, 1489 (1960).
 - 34a. Кулинский В. И., Симон И. Б. «Бюл. эксперим. биол. и медицины», 67, 4, 63, 1969.
 35. Melching H. J., Streffer C. In «Fortschritte der Arzneimittel Forschung», 9, 13 (1966).
 36. Van den Brenk H. A. S., Elliot K. Nature, 182, 1506 (1958).
 37. Van den Brenk H. A. S., Haas M. Internat J. Radiation Biol., 3, 1, 73 (1961).
 38. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 109, 4, 554 (1959).
 39. Hope D. B. Brit. J. Radiol., 31, 339 (1958).
 40. Hope D. B. Biochem. Soc. Sympos., 17, 93 (1959).
 41. Ducor P. Strahlentherapie, 117, 3, 330 (1962).
 42. Богатырев А. В. В кн. «Вопросы радиобиологии и клинической радиологии». Т. 5. Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1965, стр. 138.
 43. Tricou B. J., Doull J. Цит. по [35].
 44. Haddum J. H., Hameed K. A. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 9, 240 (1954).
 45. Haddum J. H., Picarelli Z. P. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 12, 323 (1957).
 46. Page J. H. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 105, 58 (1952).
 47. Page J. H., McCubbin J. W. Amer. J. Physiol., 174, 436 (1953).

48. Salmoiraghi G. C. et al. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 119, 240 (1957).
49. Qutschoorn A. S., Jacob J. Brit J. Pharmacol. and Chemotherapy, 15, 131 (1960).
50. Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С. «Изв. АН АрмССР. Биол. с.-х. н.», 1, 5, 13 (1961).
51. Melching H. J. et al. Strahlentherapie, 116, 251 (1961).
52. Jemison D., Van den Brenk H. In «Radiobiology Proc. 3d. Australasian Conf. on Radiobiology. Sydney 1960, ilbery P. L. Ted». London, Butterworth, 1961, p. 142.
53. Стрелков Р. Б. Информ. бюлл. «Радиобиология», 9, 106 (1966).
54. Стрелков Р. Б. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Сухуми, «Алашара», 1967, стр. 129.
55. Benditt E. P., Rawley D. A. Science, 123, 3184, 24 (1956).
56. Dermek et al. Acta pharmac Hung., 27, 1-2, 66 (1957).
57. Арутюнян Г. С., Машковский М. Д. «Фармакология и токсикология», 26, 6, 650 (1963).
58. Рощина Л. Ф., Машковский М. Д. «Ж. невропатол. и психиатрии», 63, 11, 1679 (1963).
59. Граевский Э. Я. «Радиобиология», 7, 5, 715 (1967).
60. Машковский М. Д. «Медицинская промышленность СССР», № 6, 5 (1957).
61. Feldberg W., Smith A. N. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 8, 4, 406 (1953).
62. Binet L., Quivi D. Compt. rend. Soc. biol., 152, 10, 1319 (1958).
63. Page J. H. Federat. Proc. 11, 116 (1952).
64. Scarinci V. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 31, 777 (1955).
65. Rose J. C. J. Clin. Invest., 36, 924 (1957).
- 65а. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. В кн. «Материалы I Всесоюзной конференции «Фармакология противолучевых препаратов» М., Институт биофизики МЗ СССР, 1970, стр. 44.
66. Данусевич И. К. и др. В кн. «Материалы 2-й Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов и клиницистов». Казань, 1961, стр. 161.
67. Верховский Ю. Г. и др. В кн. «Первая научная сессия». Обнинск, Изд-во АМН СССР, 1965, стр. 65.
68. Жеребченко П. Г. и др. «Ж. общ. биол.», 21, 2, 157 (1960).
69. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 1, 5, 789 (1961).
70. Жеребченко П. Г., Красных И. Г. «Радиобиология», 4, 2, 239 (1964).
71. Жеребченко П. Г. Диссертация. Л., ВМА им. Кирова, 1964, стр. 346.
72. Hedinger C., Landemann H. Schweiz. med. Wochenschr., 16, 368 (1955).
73. Herzheimer H. In «5-Hydroxytryptamine». Pergamon Press, 1958.
74. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 235.
75. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 84.
76. Жеребченко П. Г. «Радиобиология», 7, 1, 105 (1967).
77. Van Cawenberge H. Arch. internat. physiol., 61, 124 (1953).
78. Basq Z. M., Alexander P. Fundamentals of Radiobiologie. London, 1955.
79. Мухин А. Е. В кн. «Действие фармакологических веществ на эндокринные железы» (тезисы докладов). Л., Изд-во АМН СССР, 1965, стр. 53.
80. Рыженков В. Е. и др. «Радиобиология», 3, 716 (1963).
81. Богатырев А. В. В кн. «Рефераты докладов научной сессии ЦНИРРИ МЗ СССР». Л., 1964, стр. 15.
82. Горизонтов П. Д., Рудаков И. А. «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», 8, 2, 17, (1964).

Большинство ра-
нительно малотоксич-
даже в опытах на
ляют при дозах бл
няют их практиче
лично рассмотреть
ния токсичности
честве радиозащи
дованиях примени
ции с аминотиола
разным анализиро
вотных не только
Токсичность п
зависит от их хи
кисламинов извест
дольный цикл н
шинстве случаев
соединений [6].
В классе ами
нии углеродной
лу [5, 7-9]. Та
на и особенно
амина [5, 10]. У
приводит к уве
аминоалкилизот
Видимо, сое
личаются повы
растает их про
(ЦНС). Такое
ми [10] о том
топентиламина
ше, чем уступа
Интересно,
казано в опыт
мер-каптопроп
сичности веще

ИЗМЕНЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ И АМИНОТИОЛОВ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Большинство радиопротекторов относится к веществам сравнительно малотоксичным. Однако свое специфическое действие даже в опытах на мелких лабораторных животных они проявляют при дозах близких к предельно переносимым, что затрудняет их практическое использование [1—5]. Поэтому необходимо рассмотреть, какие существуют возможности для изменения токсичности радиопротекторов. Индолилалкиламины в качестве радиозащитных препаратов в экспериментальных исследованиях применяются не только раздельно, но и в комбинации с аминотиолами. В связи с этим представляется целесообразным анализировать данные об изменении выносливости животных не только к индолилалкиламинам, но и к аминотиолам.

Токсичность препаратов, относящихся к этим двум классам, зависит от их химического строения. Относительно индолилалкиламинов известно, что введение различных заместителей в индольный цикл или боковую цепь молекулы триптамина в большинстве случаев приводит к усилению токсического действия соединений [6].

В классе аминотиолов токсичность усиливается при удлинении углеродной цепи или введении заместителей в аминогруппу [5, 7—9]. Так, среднелетальная доза γ -меркаптопропиламина и особенно 5-меркаптопентиламина меньше, чем у цистамина [5, 10]. Удлинение цепи и замещение по аминогруппе приводит к увеличению токсичности также в ряду производных аминокислот — алкилизотиомочевин [7, 11].

Видимо, соединения с более длинной углеродной цепью отличаются повышенной липоидотропностью, благодаря чему возрастает их проницаемость в центральную нервную систему (ЦНС). Такое предположение находится в согласии с данными [10] о том, что сравнительно высокотоксичного 5-меркаптопентиламина, меченного по сере, накапливается в мозгу больше, чем уступающего ему по токсичности цистамина.

Интересно, что разветвление углеродной цепи, как было показано в опытах на крысах Е. Ф. Романцевым [2] на примере меркаптопропиламина, сопровождается даже снижением токсичности веществ. Несколько более токсичным в сравнении

с последним соединением оказался близкий по строению β -аминопропилмеркаптан. Подобная зависимость токсичности тиолов от их химического строения описана также в опытах на мышах [12].

Токсичность веществ группы цистеамин-цистамина зависит и от химического строения кислотного остатка [1, 2, 7, 9, 13, 13a]. Этого не наблюдалось в ряду солей S-алкилзамещенных производных изотиомочевины [14]. По токсичности тиолы составляют различные ряды в зависимости от способа их применения. Поэтому среднелетальная доза при пероральном введении больше, чем при внутрибрюшинном, для цистамина, например, в 3,7 раза, а для цистафоса только в 1,7 раза [13a].

Применение тиолов в больших дозах вызывает у животных расстройство кровообращения, обратимое перерождение печени, судорожную реакцию и другие нарушения функций различных систем организма [1, 15—18].

Хотя аминотиолы и уменьшают степень лучевого поражения костного мозга и селезенки, но сами они у интактных животных вызывают дегенеративные изменения в клетках кроветворной ткани, даже будучи примененными в радиозащитных дозах, что свидетельствует об их токсическом действии и в отношении этой системы [19—22].

Наши знания относительно интимных механизмов токсического действия этой группы веществ крайне ограничены. Можно только предполагать, что из-за большой реакционной способности тиолы блокируют многие ферментные системы. Это, в свою очередь, приводит к дезинтеграции обменных процессов. Наличие таких изменений в ЦНС, возможно, служит причиной патологической иррадиации возбуждения. Гибель животных после применения больших доз веществ группы цистеамин-цистамина, как правило, бывает во время одного из приступов судорожной реакции, которая начинается спустя 30—40 мин после введения препарата.

Токсичность аминотиолов изменяется с возрастом животных. При внутрибрюшинном введении АЭТ LD_{50} для новорожденных мышей равняется 520, для двухнедельных 335, шести-, семинедельных 425, а для взрослых 475 мг/кг [23].

Чувствительность животных различных видов к радиопротекторам, как и к другим фармакологическим средствам, не одинаковая. Это видно из сопоставления летальных доз. При внутривенном способе введения среднелетальная доза серотонина равняется для мышей 160 мг/кг, а для крыс только 30 мг/кг [24]. Видовые особенности токсичности выявились при изучении мексамина в опытах на мышах, крысах, кроликах и кошках [25]. Описана также некоторая вариабельность токсичности мексамина у мышей различных линий [26]. Его легче переносят самки, чем самцы. Причем токсичность препарата наибольшая для новорожденных мышей [27].

Очень высокой чувствительностью к индолилалкиламинам и даже к продукту их ферментативного расщепления — индолилуксусной кислоте обладают голуби [28]. В то же время обезьяны переносят сравнительно большие дозы серотонина и мекс-амина [28, 29].

При повторном введении серотонина крысам у них задерживается рост, развиваются некротические и дегенеративные изменения в почках [30—32], а также появляются множественные эрозии слизистой оболочки железистой части желудка [33]. В случае применения больших доз серотонина или других индолалкаламинов у мышей и крыс развивается адинамия. Гибель животных, которой у мышей и крыс предшествуют кратковременные, а у собак более длительные клинко-тонические судороги, наступает в первые 10—30 мин от остановки дыхания и прекращения работы сердца [25].

О токсичности аминотриолов и пидолилалкиламинов у мышей при дозах этих веществ, еще не приводящих к летальным исходам, можно судить по глубине вызываемой ими гипотермической реакции [13а, 34].

Острая токсичность радиопротекторов может быть усилена или ослаблена с помощью различных фармакологических средств. Кроме того, она изменяется в зависимости от функционального состояния организма животных и воздействия некоторых факторов внешней среды. Более подробно этот материал будет рассмотрен в последующих разделах.

УСИЛЕНИЕ
ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Токсичность радиопротекторов, как и многих других лекарственных средств, зависит в значительной степени от функционального состояния организма животных. Было найдено [27, 35], например, что устойчивость к индолилалкиламинам крыс уменьшается после удаления у них надпочечников. У адреналэктомированных крыс серотонин уже в дозе 20 мг/кг вызывает 100%-ную гибель, тогда как для intactных животных даже 100%-ную летальную дозу достигает 220 мг/кг. Предполагается [27], что и высокая чувствительность новорожденных мышат к мексамину обусловлена имеющейся у них возрастной недостаточностью гипофиз-адреналовой системы.

Усиление токсического действия индоллилалкиламинов и ами-
нотиолов наблюдается и при изменении функционального со-
стояния организма животных, связанного с перегреванием,
охлаждением, действием перегрузок и т. д. Мексамин уже в оп-
тимальных радиозащитных дозах, легко переносимых мышами
при комнатной температуре, вызывает гибель части животных,
если они выдерживаются при температуре воздуха 30—35° С
[34, 36].

Применение индоллалкиламинов и аминотиолов у мышей и крыс сопровождается, как известно [2,5], гипотермической реакцией, которая усиливается пребыванием их при пониженной температуре воздуха [34, 36]. В этих условиях гибель животных от токсических доз радиопротекторов увеличивается вследствие значительного падения температуры тела. Если гибель мышей, обусловленная острой токсичностью мексамина, наблюдается уже в первые 20—30 мин, то под влиянием гипотермии она наступает в более позднее время, спустя несколько часов.

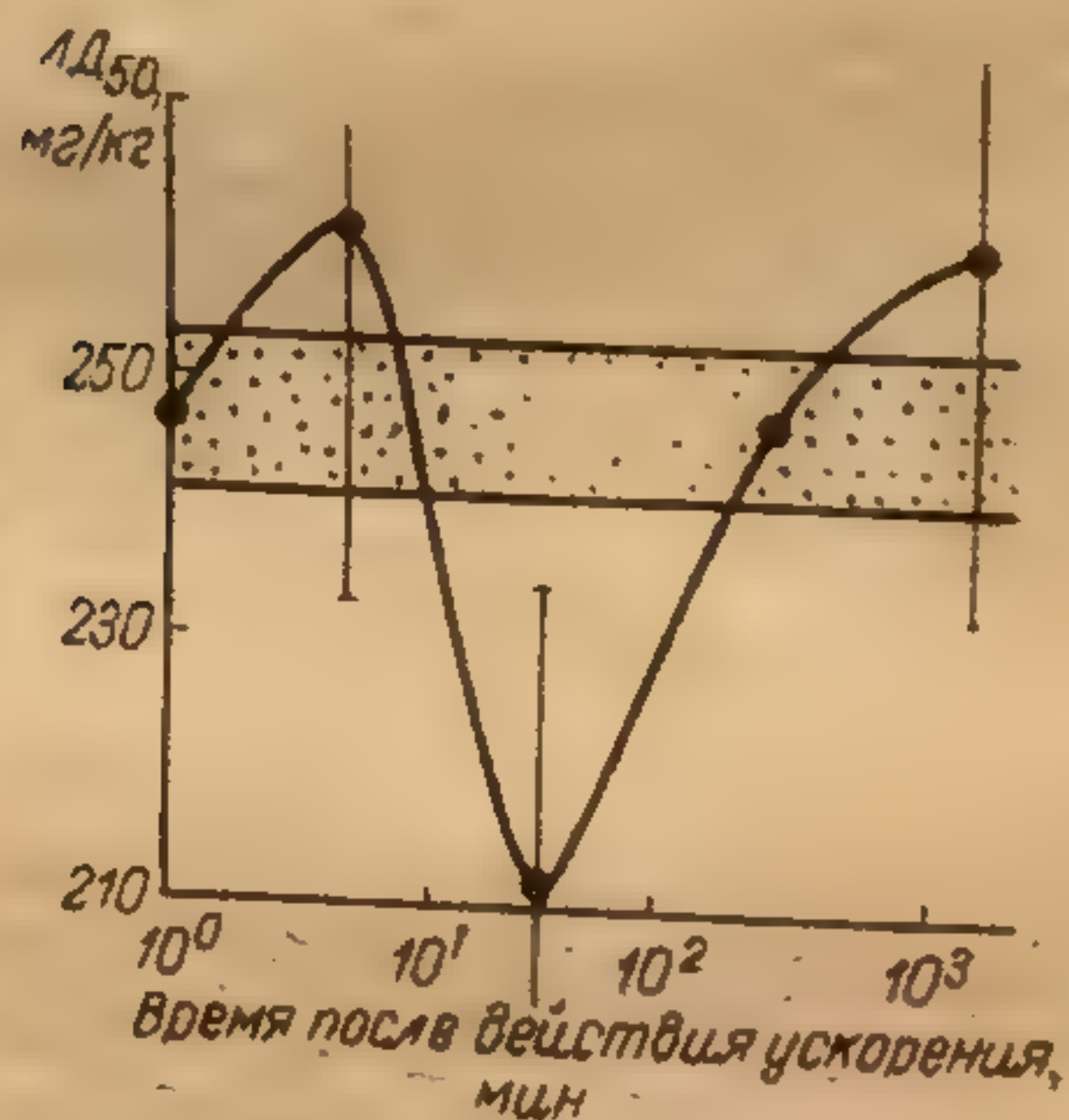


Рис. 2. Токсический эффект цистамина у мышей после воздействия ускорения (10 g, 15 мин) (заштрихованная часть — доверительный интервал ЛД₅₀ у интактных мышей) [9].

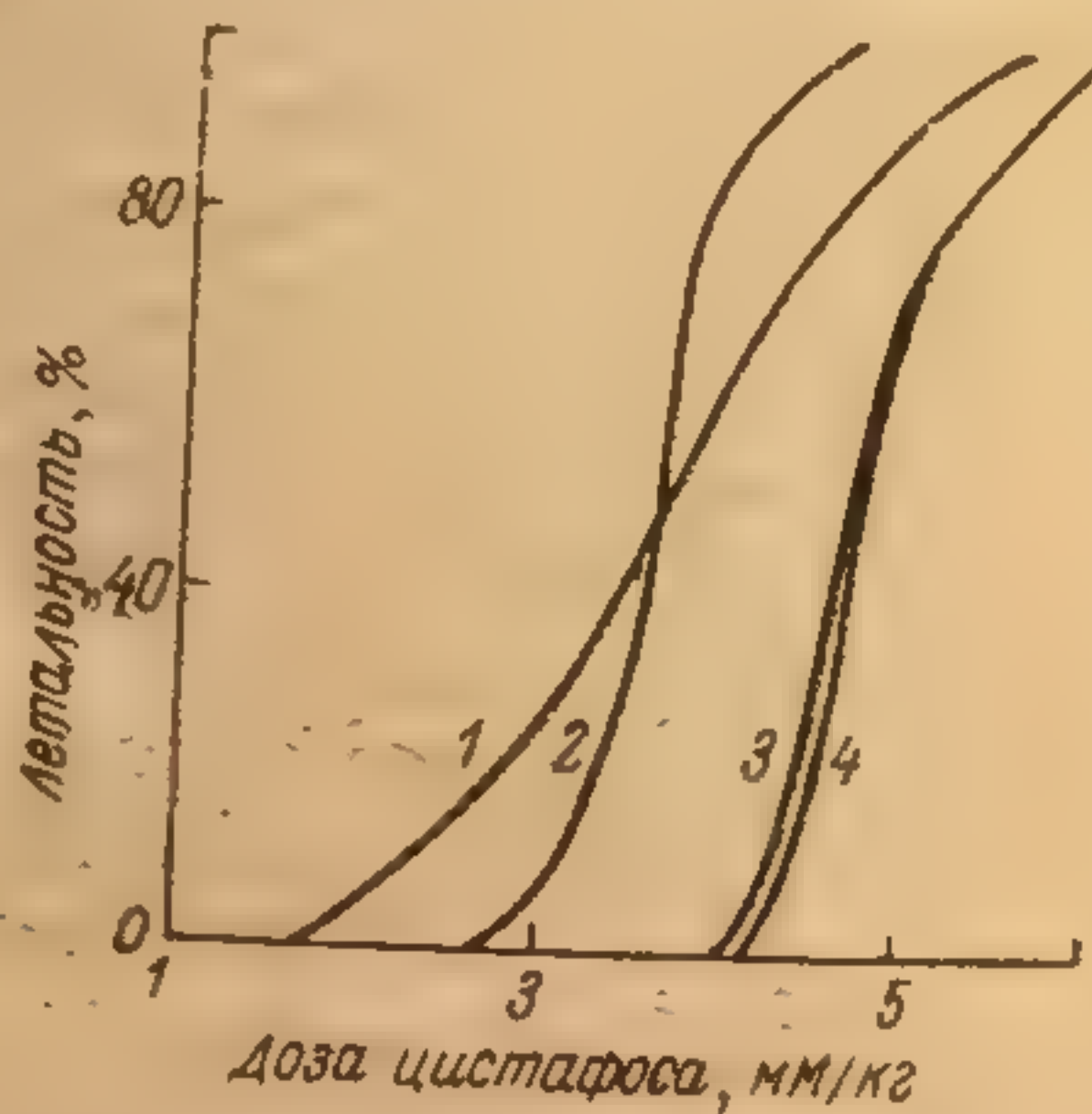


Рис. 3. Влияние небольших доз (0,08 мм/кг) мексамина, этирона и гистамина на токсичность цистафоса у мышей: 1 — цистафос + этирон; 2 — цистафос + мексамин; 3 — цистафос + гистамин; 4 — цистафос.

Интересные данные получены П. П. Саксоновым и др. [9] по влиянию на токсичность цистамина перегрузок. Ими установлено, что в первые 5—10 мин после вращения в центрифуге чувствительность мышей к этому тиолу даже несколько понижается, но уже на 30-й минуте она значительно превосходит исходный уровень (рис. 2). Наряду с этим аминотиолы и индоллалкиламины даже в радиозащитных дозах снижают устойчивость мышей к перегрузкам [37], пониженному барометрическому давлению (табл. 37), физической нагрузке [39], а в отношении серотонина, кроме того, известно [40], что он увеличивает у мышей летальность, вызванную кожной раной.

Увеличение токсичности индоллалкиламинов описано также в связи с воздействием излучения [41]. Облученные крысы, как оказалось, более чувствительны к серотонину, чем интактные.

Одно из существенных проявлений токсического действия серотонина у крыс — появление некротических очагов в почках потенцируется хлористым кальцием [42].

Влияние индоллалкиламинов
мышей к пониженному

Среднее

Физиологический рост

(контроль)

Триптамин

6-Метокситриптамин

5-Окситриптофан

АЭТ

Меркамин

Основной путь
низме животных
мощью моноамино
дуктов распада —
ниже, чем исходн
рых ингибиторов
ряда фармакологи
токсического дейс
аминоксидазы по
жет служить вме
тических барьеров
ченных животных

Ранее обраща
диозащитного эф
нов и аминотиоло
при комбинирова
мальных защитни
эффектов и даже
было предполаг
противолучевой
их дозы обуслов
но, уменьшается
лидалкиламинов
эксперименталь
упомянутых вст
то даже возраст
В совместно
(рис. 3). что э
повышать прот
вают токсичес

Таблица 37

Влияние индолилалкиламинов, 5-окситриптофана и аминотиолов на выносливость мышцей к пониженному барометрическому давлению (9000 м над уровнем моря) [38]

Соединение	Доза, мг/кг (основание)	n	Летальность		$\pm m$	Р к триптамину
			число	%		
Физиологический раствор (контроль)	—	35	0	0	—	<0,01
Триптамин	75	40	33	82,5	5,86	—
6-Метокситриптамин	89	40	18	45	7,95	<0,02
5-Окситриптофан	250	20	10	50	11,45	<0,02
АЭТ	150	20	7	35	10,09	<0,02
Меркамин	150	30	7	23,3	7,85	<0,01

Основной путь обезвреживания индолилалкиламинов в организме животных и человека является их дезаминирование с помощью моноаминоксидазы. Причем токсичность конечных продуктов распада — соответствующих индолилалкановых кислот — ниже, чем исходных соединений. Поэтому применение различных ингибиторов моноаминоксидазы сопровождается усилением ряда фармакологических эффектов индолилалкиламинов и их токсического действия [43—46]. Поскольку активность моноаминоксидазы после облучения понижается [47, 48], это может служить вместе с повышенной проницаемостью гистогематических барьеров причиной увеличения чувствительности облученных животных к серотонину.

Ранее обращалось внимание на отсутствие повышения радиозащитного эффекта при увеличении доз индолилалкиламинов и аминотиолов выше оптимальных защитных. В то же время при комбинированном введении животным этих веществ в оптимальных защитных дозах имеет место сложение радиозащитных эффектов и даже наблюдается явление потенцирования. Можно было предполагать, что отсутствие дальнейшего увеличения противолучевой активности отдельных веществ при увеличении их дозы обусловлено токсическим действием, которое, возможно, уменьшается при совместном введении аминотиолов и индолилалкиламинов. Однако такому предположению противоречат экспериментальные данные. При комбинированном введении упомянутых веществ токсичность не только не уменьшается, но даже возрастает.

В совместной работе с Т. Г. Зайцевой нами установлено (рис. 3), что этирон и мексамин, обладающие способностью повышать противолучевую эффективность тиолов, резко усиливают токсичность цистафоса, будучи примененными даже в до-

зах меньших, чем оптимальные радиозащитные. Слабое влияние на токсичность цистафоса оказал гистамин.

Наиболее значительное повышение токсичности отмечено при комбинированном применении серотонина или мексамина с АЭТ [49—51]. Видимо, одной из возможных причин повышенной чувствительности животных к комбинированному применению индолилалкиламинов и аминотиолов является способность последних угнетать активность моноаминоксидазы [50, 52]. Особенно сильно угнетается активность данного фермента с помощью АЭТ [50]. Это хорошо согласуется с тем, что именно АЭТ резко повышает токсичность индолилалкиламинов.

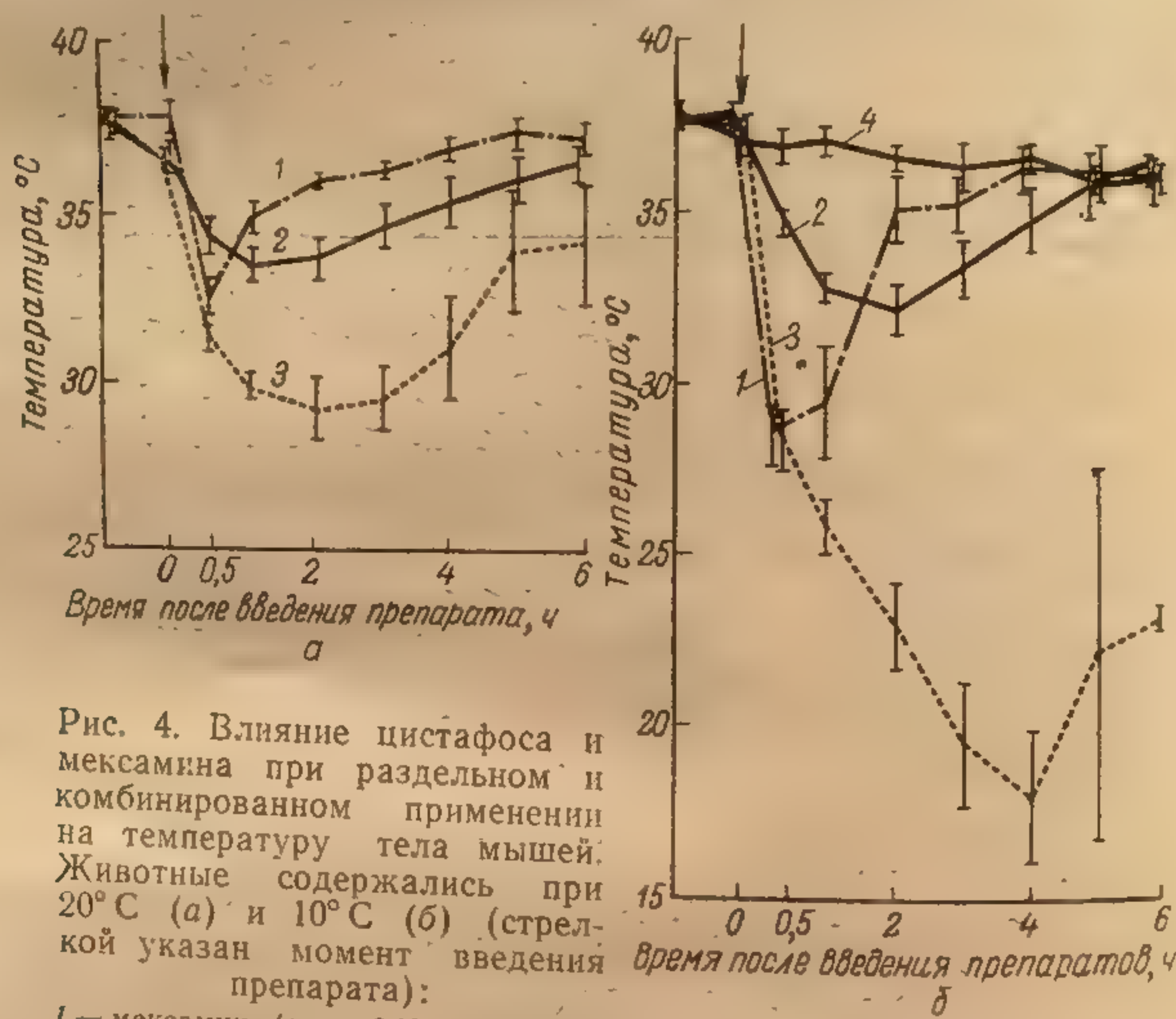


Рис. 4. Влияние цистафоса и мексамина при раздельном и комбинированном применении на температуру тела мышей. Животные содержались при 20°С (а) и 10°С (б) (стрелкой указан момент введения препарата):

1 — мексамин (доза 0,11 мМ/кг); 2 — цистафос (2 мМ/кг); 3 — мексамин + цистафос (0,11 мМ/кг + 2,00 мМ/кг); 4 — физиологический раствор (контроль) (доверительный интервал при $P=0,05$).

В усилении токсичности при комбинированном применении радиопротекторов, вероятно, не малую роль играет также и способность индолилалкиламинов увеличивать проницаемость гематоэнцефалитического барьера [53, 64], благодаря чему может облегчаться поступление тиолов и продуктов их ферментативного распада в ЦНС, чувствительность которой высокая не только к исходным веществам, но и к метаболитам [55].

При комбинированном введении мышам индолилалкиламинов и аминотиолов общая картина токсического действия зависит от того, в каких дозах применяются вещества. Если вводятся индолилалкиламины в больших, близких к летальным дозам, то дополнительное применение аминотиолов приводит к

гибели животных. Характерных для цистафоса. Матье же вуют и проявлению тиолов. В этом случае между первым и судорожной реакцией. Токсическое только при летальном радиозащитным зателей токсичности на температуру

Влияние температуры при комбинировании

Т воздуха, °С

20
35
10

* В каждом

гипотермическая сом, значительно при применении, чем шам обонх в к более глубо туры тела. О шей, содержа

В условиях мексамина и гибели мыш +35°С или ние обонх пр животных (та

Летальность шихся в усло связана с ра согревание ж 16—18°С, по

Судорожные цистамин — щими центра индопаном, с

гибели животных в течение первых 10—20 мин при явлениях, характерных для токсического действия первой группы веществ. Малые же дозы индолиталкиламинов только способствуют проявлению токсикоза, вызванного применением аминокислот. В этом случае животные погибают позже — в основном между первым и вторым часом во время одного из приступов судорожной реакции.

Токсическое действие радиопротекторов проявляется не только при летальных, но и значительно меньших, близких к радиозащитным дозам. Как уже упоминалось, одним из показателей токсичности в этом случае может служить их влияние на температуру тела животных [36]. На рис. 4 показано, что

Таблица 38

Влияние температуры окружающей среды на гибель мышей при комбинированном применении мексамина и цистафоса* [36]

Т воздуха, °С	n	Летальность, %	P к летальности при 20°С
20	50	0	—
35	30	83	<0,01
10	20	85	<0,01

* В каждом случае брали 25 мг/кг мексамина + 358 мг/кг цистафоса.

гипотермическая реакция, вызываемая мексamiном и цистафосом, значительно сильнее выражена при их комбинированном применении, чем при раздельном. Одновременное введение мышам обоих веществ в радиозащитных дозах приводит не только к более глубокому, но и более длительному падению температуры тела. Особенно глубокая гипотермия развивалась у мышей, содержащихся при температуре 10°С.

В условиях комнатной температуры совместное введение мексамина и цистафоса в радиозащитных дозах не вызывало гибели мышей. Но при повышении температуры воздуха до +35°С или понижении до +10°С комбинированное применение обоих препаратов сопровождается гибелью большей части животных (табл. 38).

Летальность мышей, получавших оба препарата и находящихся в условиях пониженной температуры воздуха, вероятно, связана с развитием глубокой гипотермии. Это видно из того, что согревание животных, после падения температуры их тела ниже 16—18°С, полностью предотвращает смертельные исходы.

Судорожная реакция, вызываемая веществами из группы цистеамин — цистамин, усиливается препаратами, возбуждающими центральную нервную систему, — коразолом, стрихнином, индопаном, фенамином, кофенином [34]. Все они [34, 56, 57]

увеличивают летальность мышей, обусловленную применением аминотиолов в токсических дозах (табл. 39).

Таблица 39
Влияние стимуляторов ЦНС на токсичность аминотиолов у мышей [56]

Соединение	Доза, мг/кг	Способ введения	n	Летальность, %	P к конт. ролю
Цистамин (конт- роль)	280	Внутрибрюшинно	81	35	—
Цистамин + фенамин	280+1	»			
		Внутрибрюшинно за 15 мин до цистамина	21	76	<0,01
	280+2	То же	23	87	<0,01
Цистамин + индопан	280+2,5	Внутрибрюшинно			
		Внутрибрюшинно за 15 мин до цистамина	31	77	<0,01
	280+5	То же	32	72	<0,01
Цистамин (конт- роль)	200	Внутрибрюшинно	16	12	—
Цистамин + коразол	150—200+50	»			
		Внутрибрюшинно через 30 мин после цистамина	24	75	<0,01
Коразол	50	Внутрибрюшинно	16	0	—
Цистамин (конт- роль)	280	»	24	29	—
Цистамин + стрихнин	280+0,025	»			
		Подкожно, одновременно с цистамином	12	25	>0,5
	0,05—0,1	То же	42	60	<0,02
Цистафос (конт- роль)	840	Внутрибрюшинно	55	25	—
Цистафос + кофенин	840+25	»			
		Подкожно за 30 мин до цистамина	25	56	<0,01
	840+50	То же	10	90	<0,01

Способность вызывать судорожную реакцию особенно выражена у N,N'-диэтилцистамина. Причем это его действие потенцируется семикарбазидом, диэтиламидом лизергиновой кислоты, прометазином, неостигмином и пилокарпином [57]. Интересно, что внутрибрюшинное введение медного купороса мышам усиливает тремор и повышает процент летальных исходов, обусловленных применением N,N'-диэтилцистамина, но не влияет на токсичность цистеамина [58].

Токсичность цистеамина повышается при введении его в комбинации с салицилатом натрия [59]. Видимо, это связано с неблагоприятным действием остатка салициловой кислоты, так как токсичность салицилата цистеамина выше в сравнении с другими солями этого аминотиола [5].

Усиление чувствительности к цистеамину вызывается также пентобарбиталом, если он вводится одновременно или вскоре после тиола и в сравнительно большой дозе [60]. Авторы пред-

полагают, что цистеамин и барбитураты обезвреживаются одними и теми же ферментными системами. Это согласуется с данными о способности тиолов потенцировать действие наркотических средств — производных барбитуровой кислоты [9, 15, 61—63]. Индолилалкиламины тоже увеличивают продолжительность сна, вызванного барбитуратами [25, 64—67]. Цистеамин и серотонин тормозят утилизацию гексабарбитала гомогенатами печени или свободными ядрами и митохондриями [68].

Летальность мышей, обусловленная применением АЭТ в токсических дозах, увеличивается атропином, глюкозой, этиловым спиртом [69]. Наконец, токсичность тиолов усиливается [5, 70] также и предварительным облучением животных в летальной или сверхлетальной дозе. У облученных крыс ЛД₅₀ цистамина при его введении через рот снижается до 740 мг/кг вместо 1250 мг/кг у интактных животных [5].

В предыдущей главе уже кратко упоминалось об обнаруженном [71] свойстве различных аминов высвобождать гистамин из тканей животных. Таким действием обладают многие серусодержащие радиопротекторы [72—75] и индолилалкиламины [76—78]. Способность эта по-разному выражена у отдельных препаратов. Так, из брюшины крысы цистеамин высвобождает гистамина меньше, чем цистамин, а соль Бунтэ совсем не обладает таким действием [73]. В общем же активность аминотиолов и индолилалкиламинов по способности высвобождать эндогенный гистамин значительно ниже, чем у известного высокоэффективного в этом отношении вещества 48/80 [72, 76].

Высказано мнение [72, 79—81] о связи некоторых фармакологических свойств, в частности депрессорного эффекта аминотиолов и серотонина, с действием высвобождающегося в тканях гистамина. Но при более глубоком анализе выяснилось [82], что механизм гипотензии, например цистамина, более сложен и не может быть сведен только к этому. К тому же у цистеамина и цистамина выявлены [15, 83] даже антигистаминные свойства.

Можно предполагать, что высвобождающийся гистамин оказывает также влияние на токсичность аминотиолов и индолилалкиламинов. В литературе по этому вопросу опубликованы результаты опытов, свидетельствующие об усилении чувствительности к серотонину под влиянием вещества 48/80, являющегося активным высвободителем гистамина [84]. В опытах на мышцах изучено [185а] влияние экзогенного гистамина на токсичность мексамина и некоторых серусодержащих радиопротекторов. Учитывая, что количество высвобождающегося эндогенного гистамина относительно невелико, экзогенный гистамин применялся в комбинации с тиолами и мексamiном в небольшой дозе — 0,08 мМ/кг. Это составляет примерно одну сотую долю от ЛД₅₀.

Как упоминалось выше, токсичность цистафоса под влиянием этой дозы гистамина повысилась незначительно. Но токсичность мексамина в комбинации с гистамином резко возросла (табл. 40), хотя доза последнего была сравнительно малой.

Таблица 40
Влияние гистамина на токсичность мексамина у мышей [185а]

Соединение	Доза, мМ/кг	n	Летальность, %	P к отдельному веществу
Мексамин	1,1	15	55	—
Гистамин	8,0	20	60	—
Мексамин + гистамин	1,1+0,08	15	100	<0,01
Гистамин + мексамин	8,0+0,011	15	73	>0,05
Мексамин	0,52	20	0	—
Гистамин	0,54	20	0	—
Мексамин + гистамин	0,26+0,27	20	85	<0,01

В дополнительно проведенных опытах установлено, что ЛД₅₀ при раздельном применении мексамина равняется 1,12 мМ/кг, а в комбинации с гистамином в дозе 0,08 мМ/кг ЛД₅₀ снижается до 0,32 мМ/кг, т. е. в 3,5 раза.

При введении мышам гистамина в токсической дозе и мексамина в небольшой дозе летальность мышей несколько повысилась, но различия оказались статистически недостоверными. Поэтому можно считать, что в случае совместного введения этих веществ токсичность повышается в основном в результате увеличения чувствительности к мексамину, а не к гистамину.

Из табл. 40 видно, что комбинированное применение этих препаратов в дозах, составляющих половину заведомо нелетальных доз, привело к гибели большей части животных. Это свидетельствует о наличии потенцирования в токсическом действии при совместном введении мышам мексамина с гистамином.

Таким образом, рассмотренные в этом разделе данные свидетельствуют о возможности значительного изменения чувствительности животных к радиопротекторам. Токсичность индолилалкиламинов усиливается рядом веществ, в числе которых находятся ингибиторы моноаминоксидазы, хлористый кальций, гистамин. Последний очень сильно сенсibiliзирует животных к токсическому действию индолилалкиламинов, под влиянием которых он может высвобождаться в тканях. Это обстоятельство делает вероятным участие эндогенного гистамина в механизме токсического действия этого класса соединений. Заметное усиление токсичности наблюдается также при комбинированном применении индолилалкиламинов с аминотиолами.

Чувствительность к индолилалкиламинам животных зависит от их функционального состояния. Под влиянием больших

доз этих веществ гибель животных увеличивается после их предварительного облучения, выдерживания в условиях повышенной или пониженной температуры окружающей среды, при перегрузках, после удаления у них надпочечников. Чувствительность новорожденных животных значительно выше, чем взрослых. Имеются также видовые и линейные особенности чувствительности животных к индолилалкиламинам.

Токсичность другой большой группы радиопротекторов — аминотиолов может быть усилена фармакологическими средствами, и она тоже в значительной степени зависит от функционального состояния организма животных.

ОСЛАБЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Изыскание средств, уменьшающих токсичность радиопротекторов, имеет важное значение, так как большинство из них, на что уже обращалось внимание ранее, оказывает свое специфическое действие в дозах, близких к максимально переносимым.

Из приведенных в предыдущем разделе данных было видно, что адреналэктомизированные животные более чувствительны к индолилалкиламинам, чем интактные. Для восстановления выносливости крыс к серотонину им вводили [35] кортизон или дезоксикортикостерон, но это оказало слабое действие.

В то же время А. В. Богатыревым [27] показано, что повторное в течение пяти дней введение кортизона адреналэктомизированным крысам практически полностью восстанавливает их выносливость к мексамину. Несколько меньшая эффективность кортизона отмечена в опытах на новорожденных мышатах, у которых имеется возрастная недостаточность надпочечников и повышенная чувствительность к индолилалкиламинам.

Токсичность мексамина заметно уменьшается под влиянием кортизона или АКТГ также у интактных взрослых мышей (табл. 41).

Таблица 41

Влияние кортизона и АКТГ на токсичность мексамина у мышей [85]

Условия опыта	Доза, мг/кг	n	Летальность, %	P к контролю
Физиологический раствор + через 3 ч мексамин внутривенно (контроль)	220	40	75	—
Кортизон внутрь + через 3 ч мексамин внутривенно	200 + 220	20	35	<0,01
АКТГ подкожно + через 3 ч мексамин внутривенно	1 ед/мышь + 220	20	40	<0,01

В опытах, проведенных с использованием гидрокортизона, кортизона и АКТГ [56, 85], выяснилось, что они уменьшают у мышей токсичность не только мексамина, но и серусодержащих радиопротекторов (рис. 5).

Индолилалкиламины, как известно, обладают выраженным сосудосуживающим действием, и применение их даже в радио-

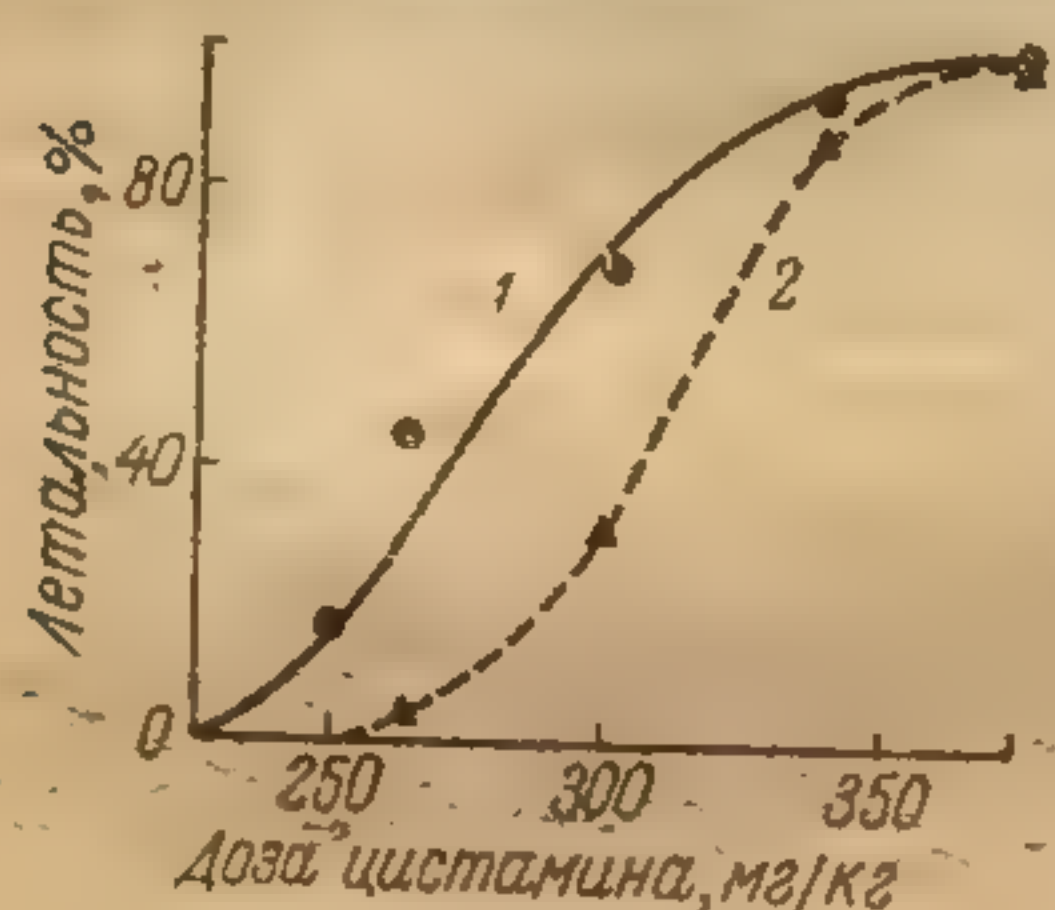


Рис. 5. Влияние АКТГ на токсичность цистамина у белых мышей [85]: 1 — цистамин; 2 — АКТГ + цистамин.

защитных дозах сопровождается изменением гемодинамики. Поэтому в механизме токсического действия этих веществ, видимо, не последнюю роль играет вызываемая ими гипоксия, тем более что она обнаружена и в головном мозгу [86, 87].

Руководствуясь этим предположением, в опытах на мышах изучали [34] влияние гуанилтиомочевины, повышающей выносливость животных к гипоксии [88—90], на токсичность мексамина. Из приводимых в табл. 42 результатов опытов видно, что гуанилтиомочевина статистически досто-

верно снижала летальность мышей при применении мексамина в летальной дозе. Токсичность цистафоса при этом, наоборот, повышалась.

Таблица 42
Влияние гуанилтиомочевины на токсичность мексамина и цистафоса у мышей

Соединение	Время введения второго вещества, ч	Доза, мг/кг	n	Летальность, %	P к контролю
Физиологический раствор + мексамин (контроль)		235	107	72	—
Гуанилтиомочевина + мексамин	0,5	100			
	1	235	38	50	< 0,05
	2	235	92	50	< 0,05
	4	235	48	56	> 0,05
Физиологический раствор + цистафос (контроль)	1	235	36	64	> 0,1
Гуанилтиомочевина + цистафос		1225	40	38	—
	1	100 + 1225	40	78	< 0,01

Чувствительность к серотонину интактных и адреналэктомированных крыс может быть значительно понижена также с помощью аминазина [35], обладающего, как известно, симпатолитическим и антигистаминным действием. Существующие данные о влиянии этого препарата на токсичность аминотиолов противоречивы. Одни авторы наблюдали его благоприятное действие [59], а другие такого эффекта не получили [56, 69].

Учитывая возможную роль гистамина в механизме действия индолалкиламинов и аминотиолов, а также многочисленные данные о влиянии на их фармакологические свойства антигистаминных препаратов [72, 79, 80, 91—94], были основания предполагать, что последние могут повысить выносливость животных к этим радиопротекторам. Между тем имеется указание о невозможности с помощью антигистаминного средства неоптергана ослабить повышенную чувствительность адреналэктомированных крыс к серотонину [35] и об отсутствии влияния димедрола на токсичность аминотиолов у мышей [59].

Отрицательный результат в этих работах мог быть обусловлен особенностями действия использованных антигистаминных средств, поэтому в опытах на мышах и крысах изучали влияние на токсичность мексамина и тиолов других антигистаминных препаратов — пипольфена и димеболина. Последний по экспериментальным данным, о чем уже говорилось в гл. 3, обладает особенно высокой активностью [95, 96]. В опытах на мышах оба эти препарата не оказали существенного влияния на токсичность мексамина и цистафоса. Одной из возможных причин отсутствия эффекта могла быть низкая чувствительность мышей к гистамину. В связи с чем дополнительно были поставлены опыты на крысах. В качестве тиола использовался цистамин, способность которого высвобождать гистамин хорошо изучена. Суммированные в табл. 43 данные свидетельствуют о существенном уменьшении токсичности цистамина под влиянием

Таблица 43

Влияние антигистаминных препаратов на токсичность цистамина и мексамина у крыс [85a]

Соединение	Доза, мг/кг	n	Летальность, %	P к разделному применению
Цистамин	120	35	69	—
Димеболин + цистамин	10+120	20	35	<0,02
Пипольфен + цистамин	25+120	30	43	<0,05
Мексамин	150	31	77	—
Димеболин + мексамин	10+150	21	65	>0,1
Пипольфен + мексамин	25+150	31	46	<0,02

обоих применявшихся антигистаминных препаратов. На выносливость животных к мексамину димеболин оказал слабое, но пипольфен достаточно выраженное действие.

Следовательно, у крыс более чувствительных к гистамину, чем мыши, можно наблюдать благоприятное действие антигистаминных препаратов на токсичность мексамина и цистамина.

Ранее упоминалось (см. гл. 3) о том, что у димеболина не исключено также наличие антисеротониновой активности, а пи-

польфен может проявить антагонизм в отношении индолил-киламинов, подобный аминазину, к которому он близок по строению. Однако в уменьшении токсичности, видимо, определенную роль играет и непосредственно антигистаминная активность этих веществ. Косвенным подтверждением этому является способность димеболина и шпильфена снижать токсичность цистамина, относящегося к другому классу соединений и также способного высвобождать эндогенный гистамин. Все это позволяет предполагать участие именно антигистаминного эффекта использованных препаратов в уменьшении чувствительности к радиопротекторам и, следовательно, указывает на роль эндогенного гистамина в проявлении их токсического действия.

Судорожная реакция — одно из наиболее важных проявлений токсического действия веществ группы цистеамин-цистамина. Это послужило основанием для изучения влияния некоторых противосудорожных средств на чувствительность животных к данной группе радиопротекторов. Ослабление судорог, вызываемых аминотиолами, может быть достигнуто введением животным уретана, хлоралгидрата [59] или производных барбитуровой кислоты [97]. В опытах на мышах значительное уменьшение токсичности цистамина, цистеамина и цистафоса получено с помощью различных противосудорожных средств: мединала, люминала, либрия и бензонала (табл. 44) [34, 56]. В отличие от описанного в литературе действия пентобарбитала натрия, бензонал, как показано в таблице, предотвращал ги-

Таблица 44
Влияние противосудорожных средств на токсичность цистамина у мышей [56]

Соединение	Доза, мг/кг	Способ введения*	n	Летальность, %	P к цистамину
Цистамин	300		131	80	—
Цистамин + бензонал	300+50	Через рот за 30—60 мин до цистамина	57	40	<0,01
Цистамин + бензонал	300+50	Внутрибрюшинно через 20 мин после цистамина	57	40	<0,01
Цистамин	280		45	56	—
Цистамин + мединал	280+50—100	Подкожно за 60 мин до цистамина	30	6,6	<0,01
Цистамин + люминал	280+25	То же	30	20	<0,01
Цистамин	300		37	78	—
Цистамин + либрий	300+30	Через рот за 10—15 мин до цистамина	24	29	<0,01

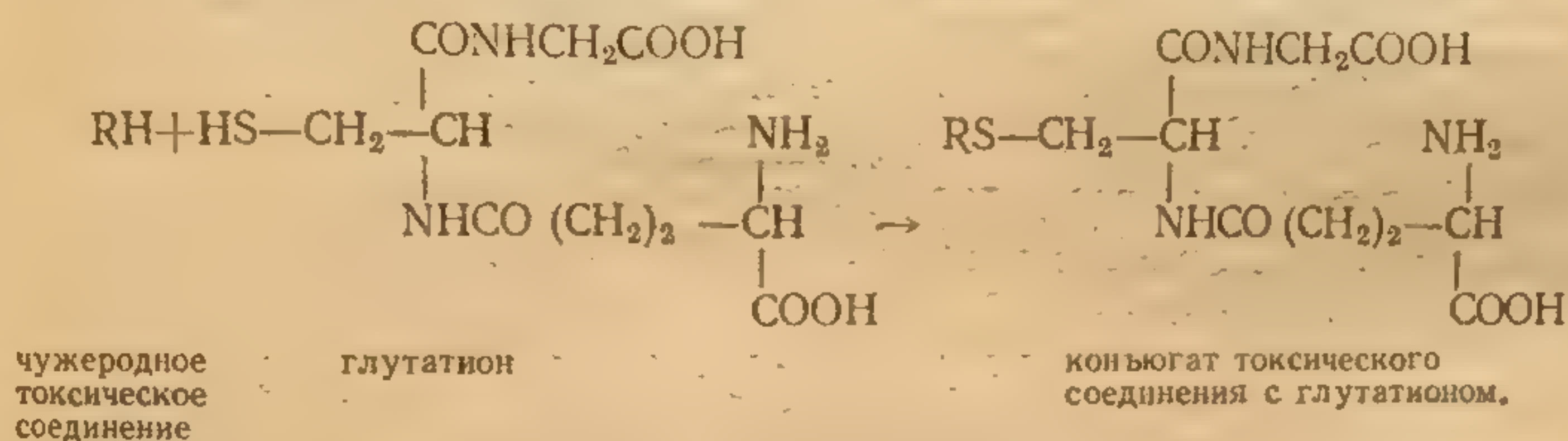
* Цистамин вводили внутрибрюшинно.

белъ мышей даже в том случае, если его вводили и после цист-
аминна. Благоприятное влияние бензонала обнаруживается
также в опытах на крысах и кошках [56].

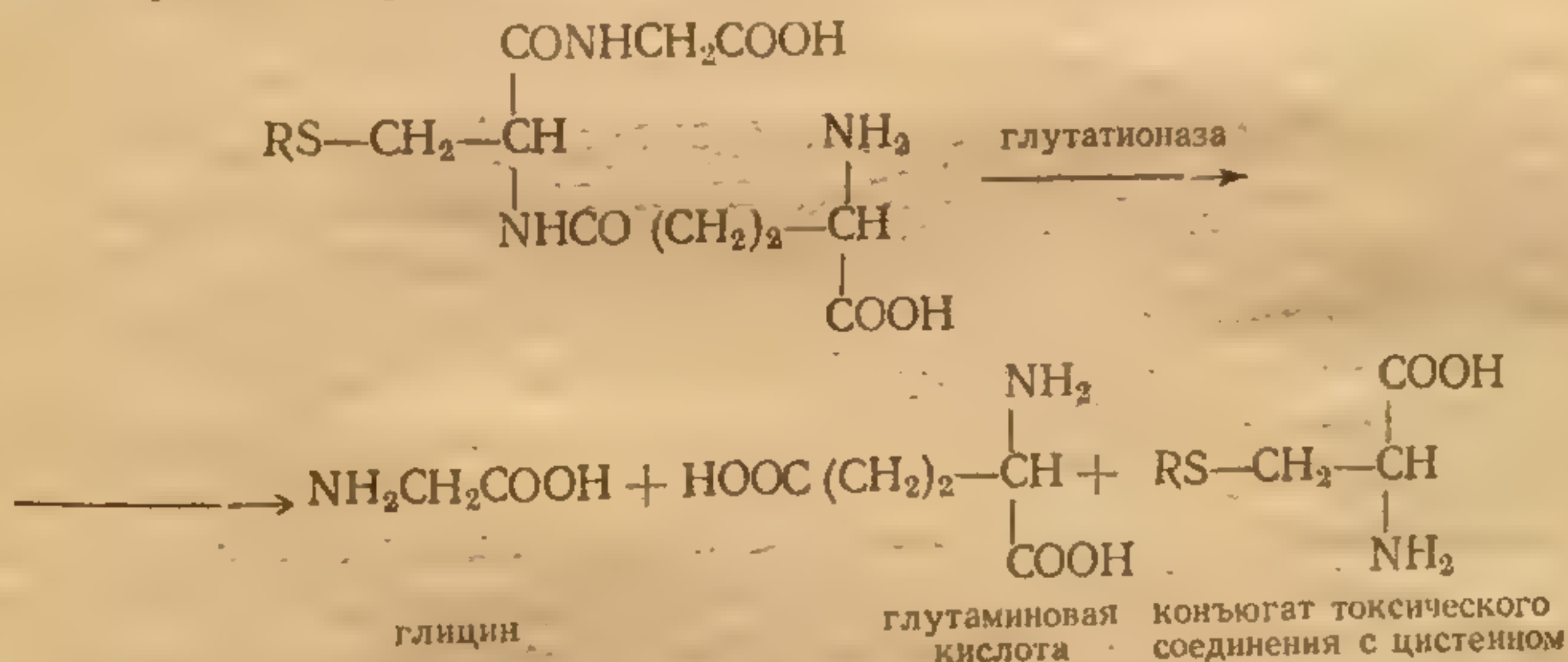
Токсичность тиолов, кроме того, может быть уменьшена об-
лучением животных в малой дозе [98] или с помощью лекар-
ственных средств: бромистого натрия, спермина и некоторых
витаминов — никотиновокислого натрия, никотиновой и аскор-
биновой кислот, пиридоксина [9, 59, 99].

Выраженным детоксицирующим действием при отравлении
тиолами обладают цистеин и глутатион [100—102]. Оба эти ве-
щества способны участвовать в обезвреживании многих токсич-
еских соединений образованием с ними нетоксичных конъюга-
тов следующим образом [102a].

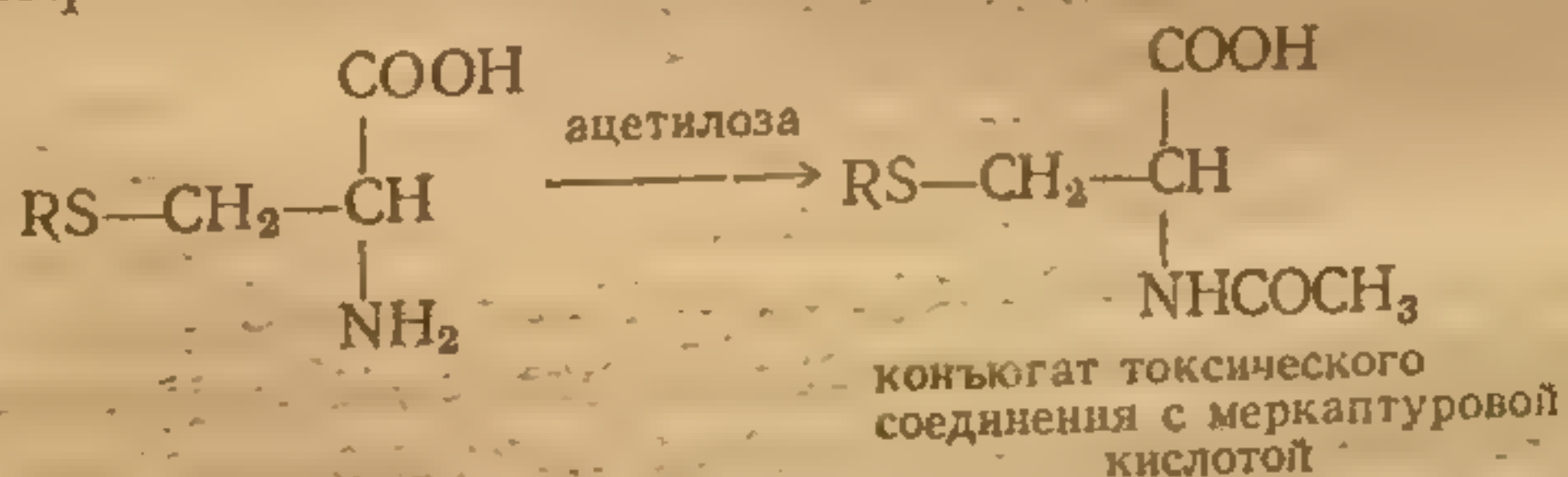
1. Конъюгация чужеродного соединения с глутатионом



2. Гидролиз глутатионового конъюгата



3. Ацетилирование конъюгата цистеина



Этот механизм обезвреживания, по-видимому, лежит и в ос-
нове ослабления токсического действия аминотиолов при их
совместном применении с цистеином или глутатионом.

Представляет интерес сообщение о том, что при сочетанном применении АЭТ и цистамина токсичность уменьшается, а широта радиозащитного действия даже возрастает по сравнению с их раздельным введением [103].

Переносимость многих лекарственных средств повышается при их повторном применении. В некоторых работах изучено привыкание также и к радиопротекторам — индолилалкиламидам и аминотиолам для выявления возможности уменьшения их токсичности и повышения радиозащитной дозы.

У морских свинок, например, вдыхание аэрозолей, содержащих серотонин, вызывает резкий бронхоспазм, который быстро прекращается даже в том случае, когда животное остается в

Таблица 45

Токсичность мексамина в разное время после предварительного его введения мышам в радиозащитной дозе [106]

Условия опыта	Время повторного введения, ч	n	Летальность, %	P к контролю
Физиологический раствор + мексамин 260—280 мг/кг (контроль)		66	89	—
Мексамин 50 мг/кг + мексамин 260—280 мг/кг	Через 0,5	16	50	<0,01
	2	20	55	<0,01
	4	55	71	<0,05
	6	21	90	>0,5
	8	16	94	>0,5

атмосфере, насыщенной этим веществом [104]. Явление привыкания (тахифилаксии) наблюдали и в опытах на крысах при повторном введении им серотонина в токсической дозе [30]. После предварительного повторного введения мышам серотонина в течение нескольких дней они потом легко переносили без смертельных исходов дозы этого вещества, превышающие 500 мг/кг [105].

Уменьшение токсичности мексамина наблюдали [106] после однократного предварительного его применения. Это состояние пониженной чувствительности развивалось уже через 30 мин после первого введения препарата и сохранялось в течение 4 ч (табл. 45). Оно зависит от дозы препарата (рис. 6). Так, наиболее значительное уменьшение токсичности мексамина получено после предварительного его введения в дозах 50 и 100 мг/кг. Меньший эффект получен от доз 10 и 25 мг/кг, а после применения препарата в дозе 1 и 5 мг/кг токсичность оставалась приблизительно такой же, как и у животных контрольной группы, которым предварительно вводили физиологический раствор. Предварительное введение неэффективного в радиозащитном отношении соединения из ряда индолилалкиламинов — 6-метокситриптамина не оказало влияния на чувствительность животных к мексамину (рис. 7).

Из числа серусодержащих препаратов привыкание наблюдается только по отношению к АЭТ. Оно отмечено в опытах на крысах [107, 108], собаках [20, 108] и обезьянах [109], но отсутствовало у кроликов [108]. Вместе с этим имеется указание о наличии кумуляции токсичности как у АЭТ, так и у цистами-на [103].

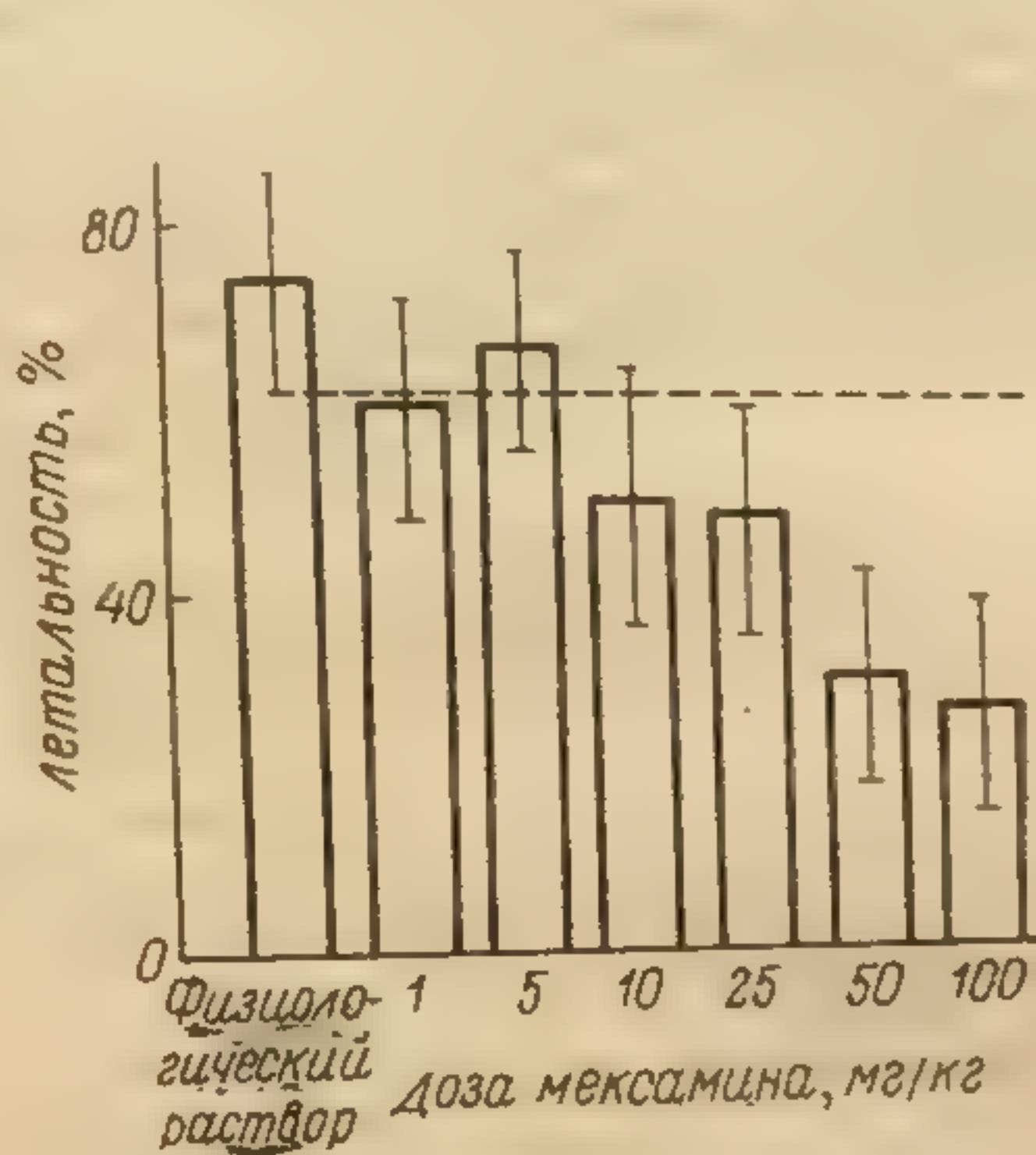


Рис. 6. Влияние различных доз предварительно введенного мекс-аминна на летальность мышей, вызванную последующим (через 4 ч) введением того же препара-та в токсической дозе (250 мг/кг) [106]:

— — — нижняя линия доверительно-го интервала.

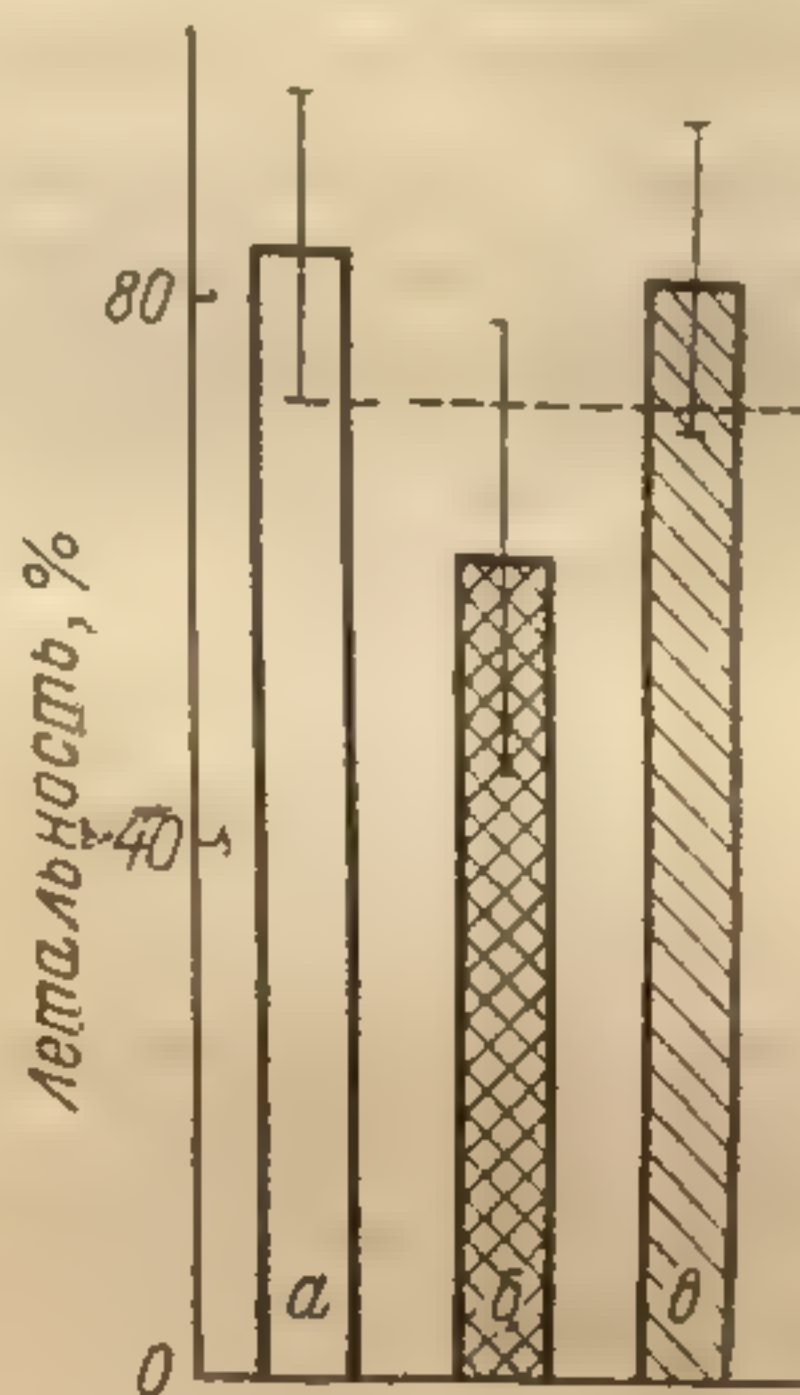


Рис. 7. Влияние пред-варительного введе-ния мексаминна и 6-метокситриптамина (50 мг/кг) на леталь-ность мышей, выз-ванную последующим (через 4 ч) примене-нием мексаминна в токсической дозе (260—280 мг/кг) [106]:

а — физиологический раствор + через 4 ч мекс-амин; б — мексамин + че-рез 4 ч мексамин; в — 6-метокситриптамин + че-рез 4 ч мексамин.

Последствие, возникающее в организме животных вскоре после введения им радиопротек-торов, не отличается строгой спе-цифичностью. Это видно из того, что пониженную чувствительность к мексамину можно вызывать не только этим же соединением, но и цистамином, относящимся к совершенно другому классу химических соединений (табл. 46). Как можно убедиться, при одновременном приме-нении обоих препаратов летальность мышей была выше, чем от одного мексаминна. Такой же результат получен через 30 мин и 1 ч после введения цистамина. Следовательно, вначале отме-чена фаза усиления токсического действия. Однако уже на вто-ром часу после применения тиола отчетливо наблюдалось пони-жение чувствительности к мексамину. Это состояние удержи-валось до 8 ч включительно, тогда как после мексаминна дли-тельность его не превышала 4 ч, т. е. была в два раза меньше.

Таблица 46
Токсичность мексамина (доза 220—240 мг/кг) для мышей, введенного в различное время после предварительного применения цистамина (доза 150 мг/кг) [106]

Соединение	Время повторного введения, ч	n	Летальность	P к контролю
Физиологический раствор + мексамин (контроль)		42	77	—
Цистамин + мексамин (одновременно)	Через 0,5	20	100	<0,02
Цистамин + мексамин	1	20	100	<0,02
	2	36	97	<0,02
	4	30	47	<0,02
	6	52	35	<0,01
	8	28	29	<0,01
	10	30	47	<0,01
		20	85	>0,05

Последствие создавалось не только оптимальной радиозащитной, но и значительно меньшей, даже неэффективной в противолучевом отношении дозой цистамина (табл. 47).

Таблица 47
Токсичность мексамина (доза 220—240 мг/кг) для мышей через 4 ч после введения цистамина в разных дозах

Соединение	Доза цистамина, мг/кг	n	Летальность, %	P к контролю
Физиологический раствор + мексамин (контроль)		32	78	—
Цистамин + мексамин	150	52	35	<0,01
	100	32	50	<0,02
	50	26	43	<0,01
	25	31	42	<0,01
	10	26	69	>0,5

В случае обратной последовательности, т. е. при введении цистамина после мексамина, в первые 2 ч отмечено повышение токсичности, которое исчезает через 4 ч без появления последующей фазы пониженной чувствительности к цистамину. Следовательно, в период последствия, вызываемого радиопротекторами обоих классов, токсичность мексамина снижается, а цистамин остается без заметного изменения.

Ослабление чувствительности животных к мексамину в период последствия радиопротекторов может быть объяснено появлением под их влиянием фазы пониженной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Наличие этой фазы выявлено

[85, 110] в опытах с изучением накопления витального красителя в органах — мышей после введения радиопротекторов (табл. 48).

Таблица 48

Влияние радиопротекторов, АКТГ и кортизона на накопление нейтрального красного в органах мышей (экстинкция $\times 10^3$) [85]

Соединение	Время введения красителя	Головной мозг	Легкие	Печень	Селезенка	Почка	Мышцы
Физиологический раствор + краситель (контроль)	Одновременно	$42 \pm 0,79$ (22)*	$36 \pm 1,1$ (22)	$61 \pm 0,97$ (22)	$36 \pm 1,04$ (22)	$37 \pm 0,94$ (22)	$14 \pm 0,36$ (22)
Цистамин 150 мг/кг + краситель	То же	$48 \pm 1,07$ (26)	$27 \pm 0,72$ (17)	$59 \pm 1,02$ (9)	$28 \pm 1,28$ (9)	$32 \pm 1,59$ (9)	$16 \pm 0,41$ (17)
Мексамин 50 мг/кг + краситель	»	$58 \pm 1,22$ (36)	$45 \pm 1,24$ (27)	$60 \pm 1,14$ (27)	$14 \pm 0,42$ (27)	$41 \pm 1,07$ (27)	$24 \pm 0,71$ (27)
Цистамин + краситель	Через 4 ч	$32 \pm 1,07$ (18)	$31 \pm 1,51$ (9)	$64 \pm 2,82$ (9)	$24 \pm 1,08$ (9)	$51 \pm 1,92$ (9)	$18 \pm 0,42$ (9)
Мексамин + краситель	4 ч	$37 \pm 1,21$ (18)	$31 \pm 1,18$ (9)	$59 \pm 1,11$ (9)	$28 \pm 0,94$ (9)	$43 \pm 1,72$ (9)	$16 \pm 0,53$ (9)
АКТГ + краситель	Через 3 ч	$37 \pm 1,67$ (6)	$33 \pm 1,0$ (6)	$56 \pm 2,07$ (6)	$34 \pm 2,52$ (6)	$38 \pm 1,84$ (6)	$17 \pm 0,66$ (6)
Кортизон + краситель	3 ч	$30 \pm 1,86$ (7)	$33 \pm 1,9$ (7)	$50 \pm 1,96$ (6)	$35 \pm 1,32$ (7)	$31 \pm 1,33$ (7)	$18 \pm 1,15$ (7)

* В скобках указано число опытов.

Из приведенной таблицы видно, что оба радиопротектора вначале увеличивают, а спустя 4 ч после их введения уменьшают накопление красителя в головном мозгу. Это свидетельствует о наличии двухфазных изменений проницаемости гематоэнцефалического барьера. Такая же двухфазность действия цистаминна ранее описана в работе [111] и при исследовании проницаемости другого барьера — гематоофтальмического у кроликов для флуоресценции. Обращает на себя внимание более выраженная способность цистаминна в сравнении с мексаминном уменьшать накопление красителя в мозгу в период последействия (через 4 ч после введения). Напомним, что фаза пониженной чувствительности к токсическому действию после введения цистаминна была в два раза длительнее, чем после мексаминна, при радиозащитных дозах обоих препаратов. Все изложенное указывает на наличие превосходства у цистаминна в сравнении с мексаминном по способности вызывать фазу последействия.

Возникающее последействие, по-видимому, связано со свойством радиопротекторов стимулировать функцию гипофиз-ад-

реналовой системы [27, 112—116], участие которой в регуляции проницаемости гистогематических барьеров хорошо доказано [117—120]. Такое объяснение кажется правдоподобным еще и потому, что, как видно из табл. 48, изменения проницаемости, однозначные с теми, которые наблюдаются в поздний период времени после применения радиопротекторов, вызываются также с помощью АКТГ и кортизона.

Подводя итог всему изложенному, следует подчеркнуть, что имеется немало средств, способных снизить токсичность индолилалкиламинов и тиолов. Кроме того, если при одновременном введении обеих групп радиопротекторов токсичность повышается, то при отсроченном, когда мексамин применяется спустя некоторое время после тиолов, чувствительность к нему животных, напротив, даже понижается. К индолилалкиламинам и АЭТ имеется привыкание.

НЕЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВОЛУЧЕВОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

Предположение о ведущей роли токсичности в механизме радиозащитного действия веществ Бак [5] справедливо отнес к числу недолговечных гипотез и идей, не получивших развития. Уже накопилось достаточно литературных данных, свидетельствующих о том, что токсичность и радиозащитный эффект препаратов изменяются независимо друг от друга.

Особенно убедительное доказательство этому получено в исследовании [121] с изучением этих двух свойств у оптических изомеров S- β -аминобутилизотиурония. При использовании равных доз D-форма этого соединения была более активной в радиозащитном отношении, чем L-форма, хотя оба изомера не отличались по токсичности.

Имеются и другие доказательства того, что противолучевая активность радиопротекторов не определяется их токсичностью. Так, в гл. I обращалось внимание на уменьшение противолучевой активности алкоксипроизводных триптамина по мере удлинения цепи заместителя в положении 5 индольного цикла. Между тем установлено [122], что токсичность при этом не только не падает, но, напротив, даже растет.

В классе серусодержащих радиопротекторов N,N'-тетраметилцистамин по токсичности превосходит цистамин, но при внутрибрюшинном способе введения мышам эти соединения не отличаются между собой по величине защитного эффекта, если применяются в эквимоллярных дозах [34, 36].

Наконец, последний пример. В предыдущем разделе указывалось на возможность понижения токсичности мексамина с помощью гуанилтиномочевины, а цистамин с помощью бензонала. Но оба эти вещества не сказываются отрицательно на эффективности радиопротекторов [34, 56]. Все же утверждая, что

противолучевая активность веществ не определяется их токсичностью, безусловно, нельзя исключить возможность отрицательного влияния ее на величину защитного эффекта.

В последние годы высказана гипотеза [123, 124] о биохимическом шоке как ведущем механизме действия средств химической профилактики лучевой болезни. Но, к сожалению, в изменении биохимических систем при этом недостаточно учитывается возможное неспецифическое токсическое действие радиопротекторов.

Предположение о независимости радиозащитного действия веществ от их токсичности в настоящее время разделяется многими исследователями [5, 102, 125]. Оно служит обоснованием для поисков новых высокоэффективных, но менее токсичных, чем уже известные, препаратов и разработки средств и способов уменьшения их токсичности.

Изложенные в настоящей главе данные свидетельствуют о наличии сравнительно большого перечня средств, которые могут как усиливать, так и ослаблять токсическое действие индоллакиламинов и аминотолов. Во многом пути преодоления токсичности этих двух классов радиопротекторов имеют свои специфические особенности. Очень важным является то обстоятельство, что изменение токсичности может не затрагивать противолучевой активности веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964.
2. Романцев Е. Ф. Радиация и химическая защита. Изд. 2. М., Атомиздат, 1968.
3. Straube R. L., Patt H. M. Annual. Rev. Pharmacology, 3, 293 (1963).
4. Томсон Дж. Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1964.
5. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1968.
6. Жеребченко П. Г. Диссертация. Л., ВМА им. Кирова, 1964.
7. Мухин Е. А. В кн. «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». М.—Л., Медгиз, 1959, стр. 214.
8. Танк Л. И. В кн. «Тиоловые соединения в медицине». Киев, Госмедиздат, УССР, 1959, стр. 260.
9. Саксонов П. П. и др. «Очерки космической радиобиологии». Т. 9. М., «Наука», 1968, стр. 263.
10. Михайлова Э. Г. Диссертация. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1964.
11. Доэрти Д. В кн. «Радиационная защита и восстановление». Перев. с англ. М., Атомиздат, 1964, стр. 49.
12. Van Bekkum D. W., Nienwekerk N. T. M. International J. Radiation Biology, 7, 5, 473 (1963).
13. Мозжухин А. С. и др. В кн. «Материалы научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1960, стр. 59.
- 13а. Юсипов В. С. и др. «Радиобиология», 9, 6, 850 (1969).
14. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 8, 4, 582 (1968).
15. Черненко Г. Т. В кн. «Труды Всесоюзной конференции по медицин-

- ской радиологии. Клиника и терапия лучевой болезни». М., Медгиз, 1957, стр. 77.
16. Абатурова Е. А. В кн. «Патогенез, клиника, терапия и профилактика лучевой болезни». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1957, стр. 75.
 17. Ельшевич Г. П. «Мед. радиология», 4, 7, 70 (1959).
 18. Кузнецов В. И., Танк Л. И. Фармакология и клиническое применение аминотиолов. М., «Медицина», 1966.
 19. Bez V. V. Comptes rendus Societe biologie, 151, 1, 190 (1957).
 20. Okamura C. Nippon acta radiologica, 19, 12, 2537 (1960).
 21. Иванов И. И. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме "Лучевая болезнь"». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 96.
 22. Владимиров В. Г., Голубенцев Д. А. «Вопр. мед. химии», 14, 4, 361 (1968).
 23. Русанов А. М., Новоселова Г. С. «Фармакология и токсикология», 28, 1, 81 (1965).
 24. Frauburger W. A. et al. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 105, 1, 80 (1952).
 25. Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. «Фармакология и токсикология», 26, 1, 10, (1963).
 26. Ярмоненко С. П., Иванов В. И. «Радиобиология», 8, 5, 725 (1968).
 27. Богатырев А. В. В кн. «Вопросы радиобиологии и клинической радиологии». Т. 5. Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1965, стр. 134.
 28. Baruk H. et al. Ann. med. — psychol., 1, 1, 115 (1958).
 29. Красных И. Г. и др. «Радиобиология», 3, 2, 259 (1963).
 30. Hedinger C., Langemann H. Schweiz. med. Wochenschr., 85, 22, 541 (1955).
 31. Erspamer V. et al. Arch. internat. pharmacodyn., 106, 1—2, 122 (1956).
 32. Fiore—Donati, Erspamer V. Amer. J. Pathol., 33, 5, 595 (1957).
 33. Mc Donald R. A. et al. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 101, 1, 83 (1959).
 34. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию основания института». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968, стр. 162.
 35. Canal N., Maffei-Faccioli A. Bollettino della Societa italiana di biologia sperimentale, 34, 14, 787 (1958).
 36. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. «Радиобиология», 9, 5, 701 (1969).
 37. Давыдов Б. И. и др. «Космические исследования», 4, 3, 482 (1966).
 38. Жеребченко П. Г. «Радиобиология», 5, 2, 285 (1965).
 39. Сташков А. М. «Фармакология и токсикология», 28, 3, 347 (1965).
 40. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 128, 2, 264 (1965).
 41. Sanyal R. K., West G. B. Internat. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 14, 5—6, 249 (1959).
 42. Diludonne J. M. Lab. Investig., 13, 3, 222 (1964).
 43. Udenfriend S. et al. Ann. N. Y. Acad. Sci., 66, 602 (1957).
 44. Dubnick B. et al. Biochemical pharmacology, 11, 45 (1962).
 45. Tedeschi D. H. et al. Federat. Proc., 18, 1, 450 (1959).
 46. Maxwell D. R. et al. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 17, 3, 310 (1961).
 47. Чернов Г. А. «Радиобиология и радиотерапия», 4, 2, 117. (1963).
 48. Шагоян М. Г. Диссертация. Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968.
 49. Maisin J. R., Doherty D. G. Federat. Proc. 19, 1, 1, 356 (1960).
 50. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 7, 3, 67 (1962).
 51. Ярмоненко С. П. «Ж. общ. биол.», 26, 4, 501 (1965).
 52. Горкин З. В., Кривченкова Р. С. «Биохимия», 29, 5, 992 (1964).
 53. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 4, 1, 136 (1964).
 54. Swank R. L., Hissen W. Arch. Neurol and Psychiatry, 10, 468 (1964).
 55. Танк Л. И. и др. В кн. «Материалы юбилейной научной сессии, посвя-

- щенной 50-летию основания института». ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968, стр. 173.
56. Стрельников Ю. Е. и др. «Радиобиология», 9, 4, 553 (1969).
 57. Stern P. et al. Arch. internat. pharmacodyn., 130, 1—2, 1 (1961).
 58. Curzon G., Schnieder H. Biochemical pharmacology, 14, 3, 289 (1965).
 59. Шашков В. С. и др. «Фармакология и токсикология», 30, 1, 109 (1967).
 60. East A. J. et al. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 123, 3, 762 (1966).
 61. Della Bella D., Bacq Z. M. Archiv experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 219, 366 (1953).
 62. Shaerdryker A. F., Bacq Z. N. Arch. internat. pharmacodyn., 142, 445 (1963).
 63. Козлов В. А. «Радиобиология», 5, 6, 892 (1965).
 64. Shore P. A. et al. Experientia, 11, 272 (1955).
 65. Fastier T. N. et al. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 12, 2, 251 (1957).
 66. Арутюнян Г. С. и др. «Фармакология и токсикология», 26, 6, 650 (1963).
 67. Машковский М. Д., Полежаева А. И. «Фармакология и токсикология», 29, 2, 142 (1966).
 68. Liebesq C. et al. Biochemical pharmacology, 13, 1, 51 (1964).
 69. Kelly M. L. et al. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 129, 2, 218 (1960).
 70. Романцев Е. Ф., Савич А. В. Химическая защита от ионизирующей радиации. М., Медгиз, 1958.
 71. McIntosh F. C., Paton W. D. M. J. Physiol., 109, 190 (1946).
 72. Lecomte J. Arch. internat. physiol. et bioch., 60, 2, 179 (1952).
 73. Demare G. E. et al. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 144, 3, 380 (1964).
 74. Franchimont P. et al. Compt. rend. Soc. biol., 156, 549 (1962).
 75. Schwartz E., Shapiro B. Radiation Res., 13, 768 (1960).
 76. Feldberg W., Smith A. N. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 8, 4, 406 (1953).
 77. Binet L., Quivi D. Compt. rend. Acad. sci. colon., 247, 1157 (1958).
 78. Binet L., Quivi D. Compt. rend. Soc. biol., 152, 10, 1319 (1958).
 79. Hollander W. et al. Circulation, 16, 246 (1957).
 80. Мозжухин А. С. В кн. «Механизмы защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1962, стр. 220.
 81. Bunag R. D., Walaszek E. J. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 135, 151 (1962).
 82. Lecomte J. et al. Arch. internat. pharmacodyn., 148, 487 (1964).
 83. Lecomte L. Arch. internat. physiol. et bioch., 63, 1—4, 291 (1955).
 84. Higginbotham R. D. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 102, 1, 4 (1959).
 85. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. «Радиобиология», 7, 1, 105 (1967).
 - 85а. Жеребченко П. Г., Зайцева Т. Г. В кн. «Материалы I Всесоюзной конференции „Фармакология противолучевых препаратов“». М., Институт биофизики МЗ СССР, 1970, стр. 44.
 86. Sater D. B. Proc. Roy. Soc., 151, 256 (1959).
 87. Машковский М. Д., Ланский В. П. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», № 11, 95 (1967).
 88. Пастушенков Л. В., Виноградов В. М. «Фармакология и токсикология», 29, 6, 725 (1966).
 89. Пастушенков Л. В., Виноградов В. М. «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», 10, 6, 81 (1966).
 90. Пастушенков Л. В. В кн. «Труды ВМА им. С. М. Кирова». Т. 171. Л., ВМА им. Кирова, 1966, стр. 189.
 91. Page I. H. Federat. Proc., 11, 116 (1952).
 92. Page I. H., McCubbin J. M. Amer. J. Phys., 174, 436 (1953).

93. Scarinci V. Bollettino della Societe italiana di biologia Sperimentale, 31, 777 (1955).
94. Rose J. C. J. Clin Invest., 36, 924 (1957).
95. Данусевич И. К. В кн. «Материалы 2-й Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов и клиницистов». Казань, 1961, стр. 161.
96. Верховский Ю. Г. и др. В кн. «Первая научная сессия» (Тезисы докладов). Обнинск; Ин-т мед. радиологии, 1965, стр. 65.
97. Salerno P. R., Friedel H. L. Radiation Res., 1, 554 (1954).
98. Hulse E. N. International J. Radiation Biology., 6, 4, 323 (1963).
99. Тиунов Л. А. и др. «Мед. радиология», 5, 11, 89 (1960).
100. Jacobus D. P. Federat. Proc., 18, 1, 74 (1959).
101. Zins G. et al. University of Chicago U. S. Air Force Radiation Laboratory Quarterly report., 31, 111 (1959).
- 101a. Zins G. et al. Ibid., 32, 1 (1959).
102. Di Stefano V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 114, art 1, 11, 588 (1964).
- 102a. Williams R. Detoxication mechanisms. London, Chapman and Hall, LTD., 1959.
103. Шашков В. С. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 252.
104. Herxheimer H. In. «5-Hydroxytryptamine», Ed. G. P. Lewis, Pergamon Press, 1958.
105. Doull J., Tricou B. J. Federat. Proc., 20, 1, 1, 400 (1961).
106. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 235.
107. Benson R. E. et al. Radiation Res., 15, 5, 561 (1961).
108. Hanna C., Colclough N. Arch. internat. Pharmacodyn., 142, 510 (1963).
109. Crouch V. G., Overman R. Science, 125, 3257, 1092 (1957).
110. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1965, стр. 84.
111. Бутомо Н. В. В кн. «Механизм защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений». Т. 141. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1962, стр. 187.
112. Van Cauwenberge G. et al. Arch. internat. physiol., 61, 124 (1953).
113. Bacq Z. et al. Bulletin de L'Académie royale de médecine de Belgique. VI-th series., 19, 399 (1954).
114. Федоров Б. А. В кн. «Материалы научной конференции ИЭПит АМН СССР». Сухуми, 1963, стр. 80.
115. Рыженков В. Б. и др. «Радиобиология», 3, 716 (1963).
116. Мухин Е. А. В кн. «Действие фармакологических веществ на эндокринные железы». Л., ИЭМ АМН СССР, 1965, стр. 53.
117. Смирнов Н. П. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», 40, 12 (1955).
118. Медник Г. Л., Вовси Б. М. «Пробл. эндокринол. и гормонотерапии», 4, 15, (1958).
119. Лебединский А. В., Нахильницкая З. И. В кн. «Гистогематические барьеры». М., Изд-во АН СССР, 1961, стр. 17.
120. Беклемишев Н. Д. Кортизон и его производные в клинике. Алма-Ата, 1963.
121. Bradford R. et al. International J. Radiation Biology., 3, 595 (1961).
122. Арутюнян Г. С. и др. «Фармакология и токсикология», 27, 6 681 (1964).
123. Bacq Z. M. et al. Annali del istituto Superiore di Sanita., 1, 9—10, 639 (1965).
124. Бак З. В кн. «2-й Международный симпозиум по начальным процессам при действии ионизирующей радиации на клетку». Москва — Ереван, 1968, стр. 24.
125. Scott O. C. A. Annual Rev. Med., 14, 371 (1963).

Вскоре после стало известно о тканях и другие органы 1903 г. Е. С. Лондсов в фолликулах году в работе Гейс чувствительности. Теперь уже имеются зарубежные авторы [4—12]. Радиочувствительности в закономерности согласно которой является уровнем ионизации. Изменениям кишечника тракт [14—19 и др.] в показано [17], костномозговой посредственно летальный эффект существенно выразился способностью стволовых клеток. Наиболее чувствительными является угнетение клеток при этом наблюдения [19—21]. Оказались термическая ткань сохраняется этого при воздействии видоизменения способности к восстановлению и способности к регенерации. Также и жено, что по-

ЗАЩИТА ОТ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Вскоре после открытия Рентгеном проникающего излучения стало известно о его поражающем действии на кроветворную ткань и другие органы, богатые делящимися клетками. Еще в 1903 г. Е. С. Лондон [1] описал наличие атрофических процессов в фолликулах селезенки облученных животных. В том же году в работе Гейнеке [2, 3] были приведены данные о высокой чувствительности кроветворной ткани к действию излучения. Теперь уже имеются многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов о лучевом поражении кроветворных органов [4—12]. Радиочувствительность этой системы нашла объяснение в закономерности, сформулированной Бергонье и Трибондо [13], согласно которой степень поражения тканей излучением определяется уровнем их митотической активности, зрелости и дифференцировки.

Изменениям со стороны органов кроветворения и желудочно-кишечного тракта в настоящее время отводится [4, 5, 7, 11, 12, 14—19 и др.] ведущее место в патогенезе лучевой болезни. Как показано [17], нарушения со стороны периферической крови и костномозгового кроветворения могут быть обнаружены уже непосредственно в ходе лучевого воздействия. Считается [18], что летальный эффект при общем облучении животных может количественно выражаться выживаемостью и пролиферативной способностью стволовых клеток кроветворной ткани.

Наиболее общим проявлением действия излучения на клетки является угнетение их деления. В то же время другие функции клеток при этом страдают значительно меньше. Интересные наблюдения по этому вопросу сделаны Г. С. Стрелиным и др. [19—21]. Оказалось, что даже при очень сильном механическом или термическом повреждении гидры или кольчатых червей их ткани сохраняют способность восстанавливаться. В отличие от этого при воздействии сравнительно малых доз излучения и отсутствия видимых внешних изменений органы гидры теряют способность к регенерации после механической или термической травмы. Облучение в больших дозах приводит к нарушению также и физиологической регенерации. Кроме того, обнаружено, что последняя определяет и степень поражения тканей.

Хорошим подтверждением этого служат опыты, в которых показана зависимость между уровнем физиологической регенерации в разных участках роговицы лягушки и степенью дегенеративных изменений. Стимуляция регенерации эпителия, например, с помощью точечного ожога одновременно приводит к увеличению лучевого повреждения в нижней части роговицы, которая в норме более радиорезистентна.

Одновременно было установлено, что активность регенерации той или иной ткани определяет не только тяжесть повреждения, но и быстроту последующего восстановления. Так, в костном мозге наряду с резкой лучевой дегенерацией наблюдается и сравнительно быстрое восстановление, и, наоборот, слабому лучевому поражению костной и нервной ткани соответствует длительно сохраняющееся нарушение их регенерации [22]. Подобная зависимость быстроты восстановления после лучевого воздействия от различий в радиочувствительности отмечена также при изучении репарации эпителия в участках роговицы, отличающихся по уровню митотической активности [21].

Богатый экспериментальный материал, накопленный за последние 15—20 лет, свидетельствует о том, что гибель клеток костного мозга обусловлена преимущественно непосредственным действием радиации. Причем радиочувствительность клеток мало изменяется от того, облучаются ли они в целостном организме или в условиях *in vitro*. Деструкция кроветворной ткани, наступающая вскоре после воздействия излучения, отмечается в облученных участках костного мозга и почти отсутствует в экранированных.

В работах Э. Я. Граевского и др. [16] и С. П. Ярмоненко [22a] приведены убедительные доказательства того, что гибель клеток кроветворной ткани лишь в небольшой своей части связана с хромосомным дисбалансом. В основном же она происходит в интеркинезе. Так, было показано, что у мышей, облученных в дозе 700 р, уже в первые 24 ч распадается до 60% костномозговых клеток, хотя в этот период клеточное деление практически отсутствует вследствие радиационного подавления митотической активности [22a].

Как только стало известно о возможности с помощью химических соединений защитить животных от гибели, вызываемой облучением, внимание исследователей было обращено на выяснение того, в какой мере при этом уменьшается поражение кроветворения.

Основная задача настоящей главы состоит в анализе данных по защите органов кроветворения с помощью индолилалкиламинов при их раздельном и комбинированном применении. Однако большинство работ и особенно ранних, положивших начало изучению проблемы защиты кроветворной ткани, выполнены с использованием не индолилалкиламинов, а серусодержащих веществ, некоторых других препаратов и гипоксии. К сожалению,

весь этот материал оставлен без внимания большинством авторов известных монографий по радиопротекторам, вышедших в нашей стране и за рубежом. Только в книге С. П. Ярмоненко [22а] этому вопросу отведено заслуженное место. Учитывая все изложенное, для полноты представления о проблеме в целом вначале необходимо рассмотреть исходные данные по защите кроветворения с помощью гипоксии, серусодержащих и других соединений, чтобы ответить на вопрос, имеются ли качественные особенности в радиозащитном действии индолилалкиламинов в отношении кроветворной системы.

ЗАЩИТА ГИПОКСИЕЙ, СЕРУСОДЕРЖАЩИМИ И НЕКОТОРЫМИ ДРУГИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

По-видимому, из-за несовершенства методических приемов вначале не было обнаружено количественных различий в степени поражения кроветворных органов защищенных и незащищенных животных. Поэтому многие авторы [23—25] считали, что радиозащитные препараты не уменьшают поражаемости этих органов, а лишь способствуют более быстрому протеканию процессов регенерации. Бак [27] давно высказал предположение, что средства химической защиты предохраняют от разрушения фактор, стимулирующий кроветворение, или сохраняют клетки, вырабатывающие этот фактор. О возможности защитного действия глутатиона в отношении гуморального механизма регуляции регенерации кроветворения указывал также Кронкайт и др. [28].

Стимулирующее влияние радиозащитных препаратов на восстановление радиочувствительных тканей отмечено в большом числе работ [23, 25—35]. Однако в последнее время многие исследователи объясняют это не защитой гуморальных гемопоэтических факторов, а сохранением в кроветворных органах определенного резерва неповрежденных клеточных элементов, являющихся основой последующей регенерации [36].

Наличие неповрежденной части клеток кроветворной ткани удалось определить только после того, как были применены методы подсчета хромосомных поломок, определения числа дегенеративно измененных ядер, люминесцентной микроскопии костного мозга, ультрафиолетовой цитоспектрометрии и др.

Девик, вероятно, был первым исследователем, установившим способность радиопротекторов уменьшать степень поражения кроветворения [37, 38]. Он изучал влияние гипоксии, цистеина и некоторых препаратов, обладающих, как сейчас известно, слабой противолучевой активностью (витамина В₁₂, аскорбиновой кислоты, тиомочевины), на дегенеративные изменения в костном мозге облученных мышей. При этом было обнаружено, что в случае облучения животных в условиях гипоксии заметно уменьшается количество клеток с разрывом хромосом. Менее эффективным оказалось действие использованных препаратов. Это по-

служило ему основанием для предположения о том, что с помощью кислородной недостаточности уменьшается поражение ядра, тогда как химические соединения уменьшают поражение цитоплазмы. Позже, в работе, выполненной совместно с Лоте [39], применив в качестве защитных препаратов гистамин и цистамин, они наблюдали примерно такое же уменьшение дегенеративных изменений в костном мозге облученных мышей, как и при использовании гипоксии. Вскоре и другие исследователи продемонстрировали наличие защиты кроветворных органов у облученных животных при применении различных химических средств профилактики лучевой болезни [40—48 и др.].

В нашей стране обстоятельные и сравнительно ранние исследования по этому вопросу проведены Э. Я. Граевским, Н. И. Шапиро и их сотрудниками [6, 16, 49—53] и многими другими авторами [54—59]. Особого внимания заслуживают работы Н. Ф. Баракиной [51, 52], изучившей защиту кроветворных органов с помощью окиси углерода. В отличие от предыдущих исследователей, в основном ограничивавшихся количественной оценкой повреждения кроветворных клеток (подсчет дегенеративных ядер и хромосомных aberrаций), она провела также и анализ миелограмм. Е. С. Кирпичникова, Н. И. Шапиро и др. [6] также на миелограммах наблюдали уменьшение дегенерации костномозговой ткани и последующее ее более быстрое восстановление под влиянием профилактического применения морфина.

В последние годы ряду исследователей удалось показать, что защитным действием в отношении кроветворения обладают не только высокоэффективные серусодержащие вещества, но и некоторые аминокислоты [60], бактериальные антигены [61, 62], фитолипополисахариды [63] и нуклеиновые кислоты [64].

Имеются данные, позволяющие утверждать о способности радиопротекторов уменьшать поражение кроветворных органов и усиливать их восстановление не только в опытах на мышах и крысах, но и на других видах животных — морских свинках [65], собаках [66, 67] и обезьянах [65, 68, 69].

В опытах на собаках установлено [67], что, применяя цистамин перед облучением, можно уменьшить степень угнетения процесса созревания миелоидных клеток, показателем чего служит изменение костномозгового индекса нейтрофилов (рис. 8). Н. Л. Шмакова и С. П. Ярмопенко выявили наличие защиты кроветворной ткани с помощью АЭТ у мышей, подвергшихся воздействию протонов высоких энергий [70].

Изменения со стороны органов кроветворения являлись главным критерием при оценке эффективности радиопротекторов в условиях сублетального однократного или повторного облучения животных. Уже сравнительно давно многие исследователи [71—80] отмечали уменьшение разницы в выживаемости между контрольными и защищенными серусодержащими веществами

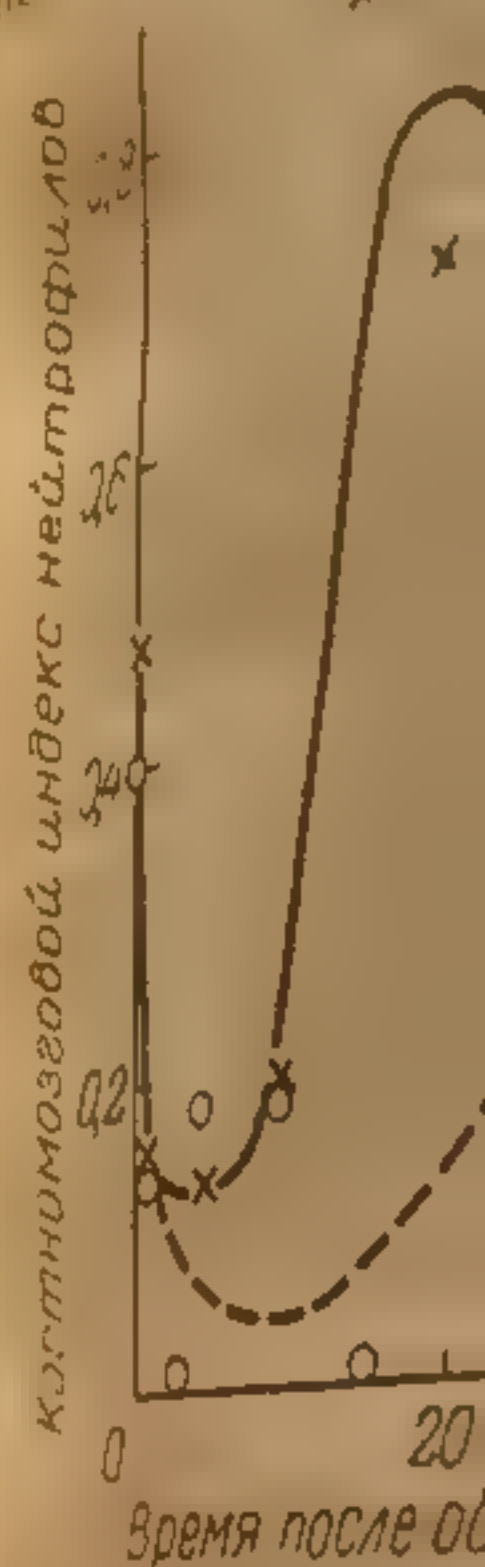


Рис. 8. Изменение костномозгового индекса нейтрофилов в дозе 300 рентген. Защищенные цистамином животные.

Однако в других опытах, проведенных Л. Б. Бернштейном и Л. Б. Бернштейном, этот препарат не оказывал выраженного радиозащитного действия [83] в диапазоне доз (800—400 p). С. П. Ярмопенко, согласно теоретическим соображениям, предполагая, что воздействие внешнего фактора на кроветворение зависит от дозы облучения, отметил, что при дозах облучения, близких к летальным, защитное действие радиопротекторов не проявляется.

животными при однократном, а также фракционированном облучении в дозах меньших, чем абсолютно летальные (рис. 9).

В этой связи можно было ожидать, что при дозах нелетальных эффективность радиопротекторов снизится в еще большей степени. В работе [81] сделан аналогичный вывод. Используя в качестве показателя лучевого поражения костного мозга изменения количества ядросодержащих клеток, они не выявили защитного действия АЭТ у крыс, облученных в дозе 100 р.

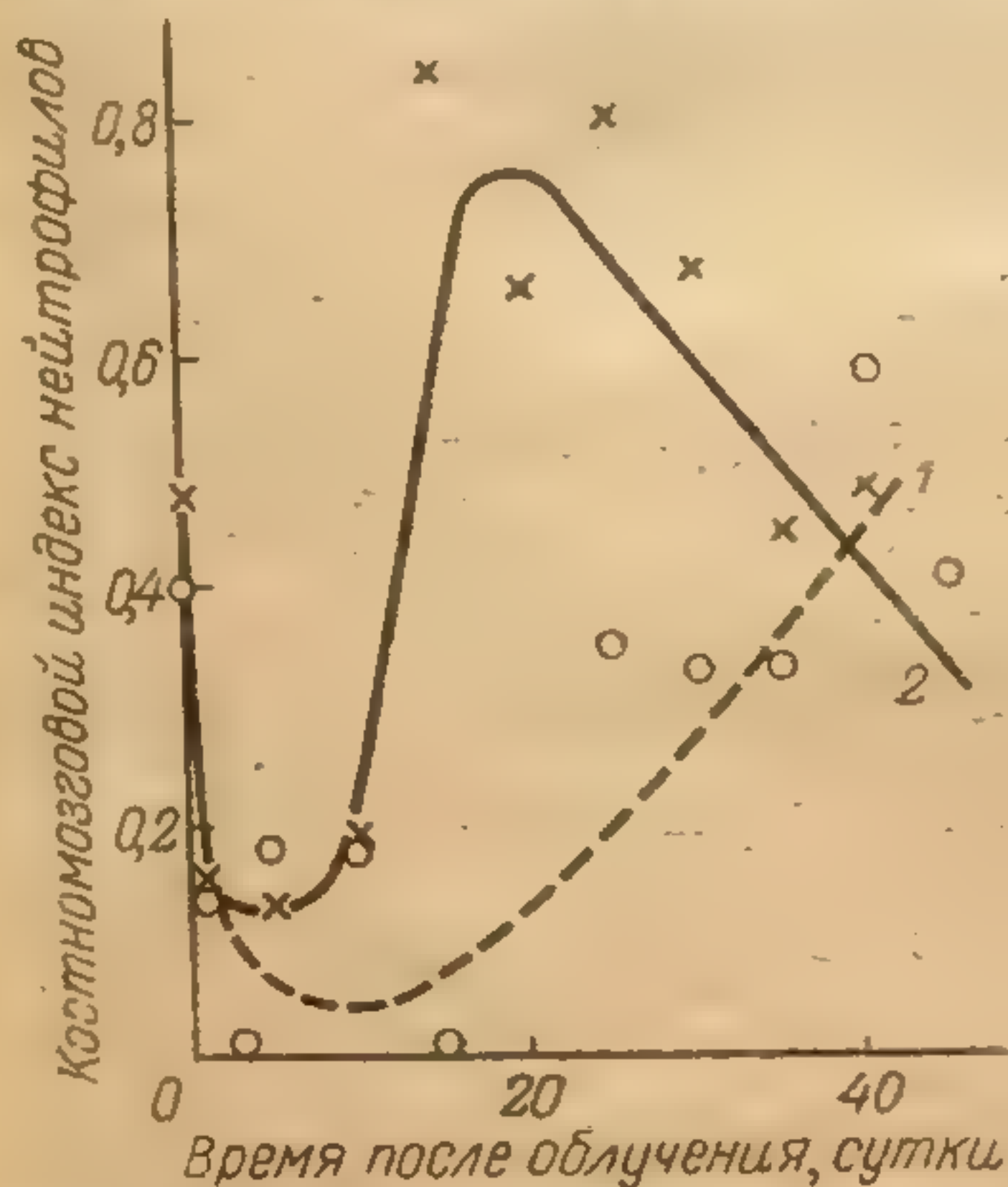


Рис. 8. Изменение костномозгового индекса нейтрофилов у облученных в дозе 300 р собак, защищенных цистамином [67]:

1 — незащищенные; 2 — защищенные животные.

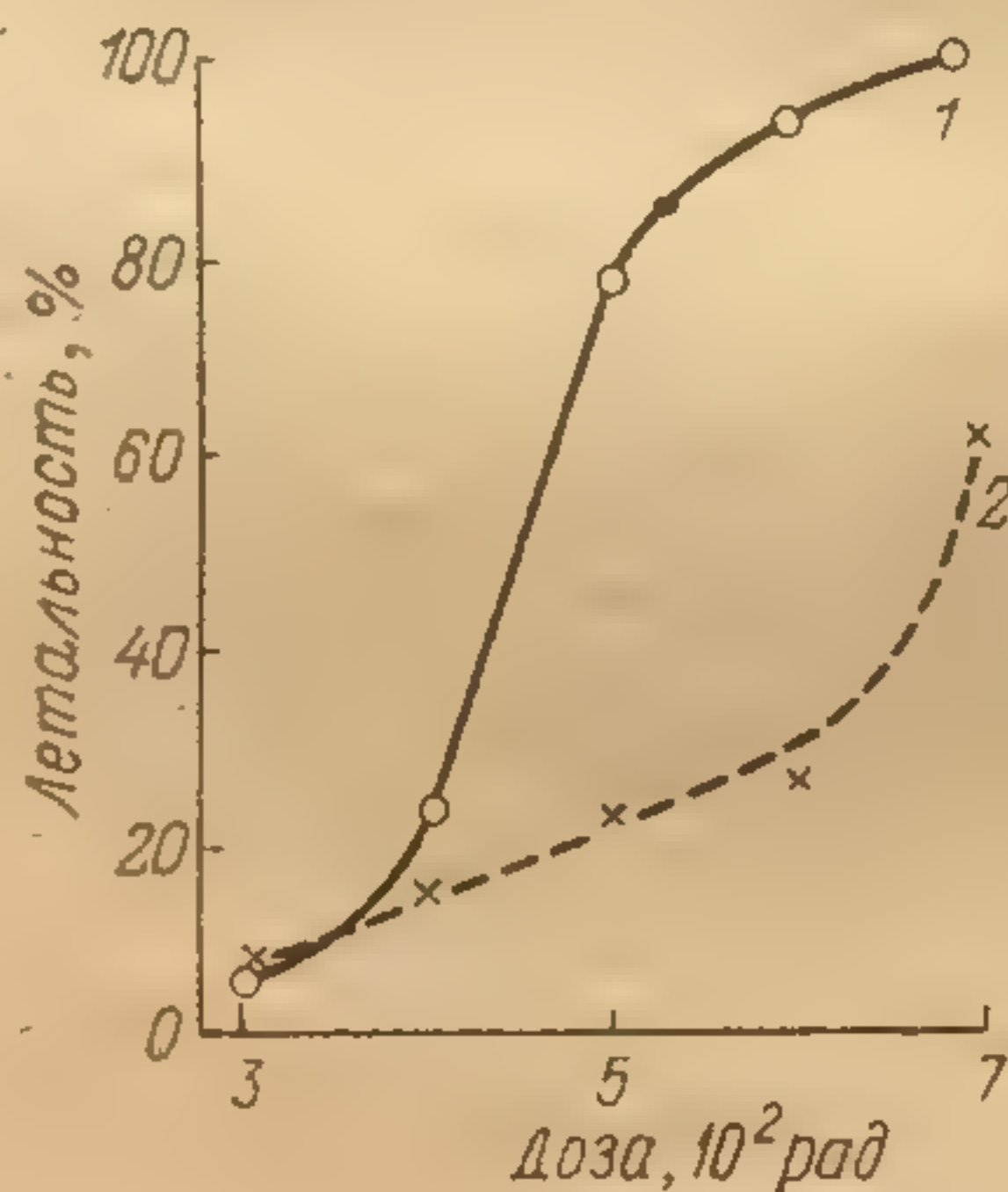


Рис. 9. Радиозащитное действие цистаминна в опытах на мышах в зависимости от дозы облучения [76]:

1 — незащищенные животные; 2 — защищенные цистамином.

Однако в других исследованиях получены иные результаты. Так, в опытах на мышах, защищенных с помощью цистаминна, при подсчете количества аберрантных форм митоза А. Д. Смирнов и Л. Б. Берлин обнаружили отчетливое защитное действие этого препарата при γ -облучении в дозе 100 р [82]. Еще ранее выраженное радиозащитное действие цистеаминна у крыс в отношении митотической активности костного мозга наблюдалось [83] в диапазоне от летальных до сублетальных доз облучения (800—400 р). Причем в последнем случае степень повреждения уменьшалась, а защитный эффект даже увеличивался.

С. П. Ярмоненко и др. [79, 84, 85] получены интересные данные, согласно которым радиопротекторы, в частности АЭТ, по-прежнему способны защитить определенную долю клеток костного мозга вне зависимости от примененной дозы радиационного воздействия (рис. 10). В пределах от 300 до 950 р фактор уменьшения дозы для этого препарата равнялся 1,5. При малой дозе облучения относительная величина защищенных клеток по срав-

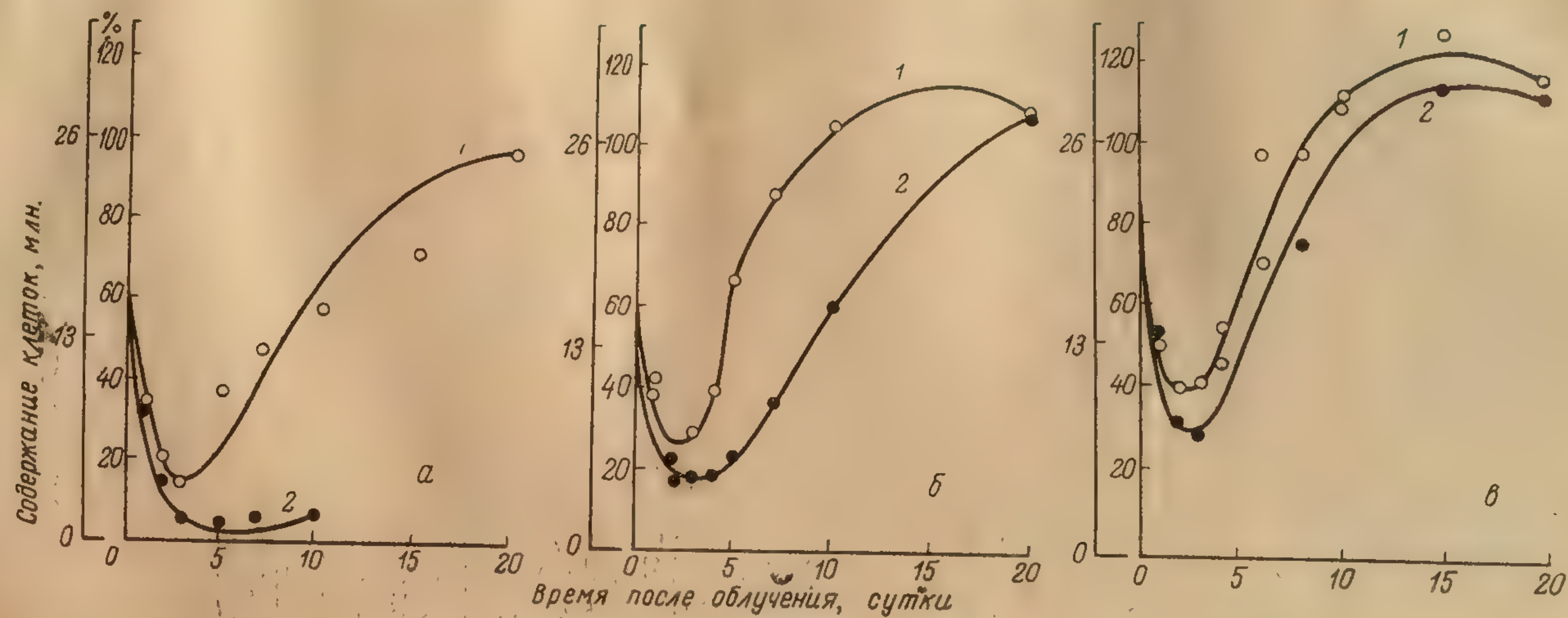


Рис. 10. Зависимость содержания клеток костного мозга у мышей (в бедре) от облучения в дозах 700 (а), 400 (б) и 270 р (в) под влиянием АЭТ [84]:
1 — опыт (АЭТ+облучение); 2 — контроль (облучение).

нению с оставшимися неповрежденными уменьшалась. Последнее обстоятельство, как справедливо замечают авторы, создает невыгодные условия для выявления доли защищенных в общем балансе неповрежденных клеток костного мозга. Поэтому эффект защиты находится как бы в замаскированном состоянии. В условиях фракционированного облучения снижение эффективности радиопротекторов наблюдается, по их мнению, только в том случае, когда сокращаются интервалы между отдельными фракциями.

Таким образом, изучение изменений со стороны костного мозга позволило установить эффективность радиопротекторов не только при летальных, но и при сублетальных и нелетальных дозах облучения животных.

Способность радиопротекторов ослаблять поражающее действие излучения показана не только морфологическими, но и биохимическими методами исследования кроветворной ткани. Ионизирующее излучение, как известно, вызывает существенные нарушения нуклеинового обмена [86, 87]. Особенно это относится к радиочувствительным органам. Поэтому следует рассмотреть данные по влиянию радиопротекторов на изменения нуклеинового обмена в кроветворной ткани, обусловленные облучением животных.

Уже сравнительно давно установлено, что профилактическим применением цистеамина можно предупредить нарушение синтеза нуклеиновых кислот в печени и селезенке облученных

Таблица 49

Содержание РНК и ДНК в селезенке (мг/кг сухого вещества) у здоровых и облученных в дозе 600 р кроликов в условиях применения некоторых веществ

Условия опыта	Доза препарата, мг/кг	РНК	ДНК
Без облучения	—	13,19 ± 0,24	31,48 ± 0,43
Облучение	—	8,6 ± 0,44	10,69 ± 1,04
Облучение + цистеамин	80	9,52 ± 0,72	20,0 ± 0,69
Без облучения + цистеамин	80	13,08 ± 0,6	29,4 ± 1,2
Облучение + циангидрин метилэтилкетона	4	8,81 ± 0,5	15,9 ± 0,67
Без облучения + циангидрин метилэтилкетона	4	13,7 ± 0,4	26,5 ± 0,72
Облучение + цистеин	120	8,87 ± 0,62	13,95 ± 0,86
Без облучения + цистеин	120	9,4 ± 0,6	26,8 ± 1,2
Облучение + метилтиоурацил	40	9,75 ± 0,34	18,29 ± 0,94
Без облучения + метилтиоурацил	40	12,91 ± 0,4	27,6 ± 0,8
Облучение + тиохолестерин	200	8,86 ± 0,4	14,61 ± 0,8
Без облучения + тиохолестерин	200	13,42 ± 0,46	31,82 ± 1,2
Облучение + натриевая соль тиогликолевой кислоты	200	7,49 ± 0,53	12,8 ± 0,67
Без облучения + натриевая соль тиогликолевой кислоты	200	12,7 ± 0,5	29,62 ± 0,8

животных. [88, 89]. Аналогичным действием в отношении содержания РНК и ДНК в селезенке в опытах на кроликах обладал циангидрин метилэтилкетона (табл. 49) [90, 91]. Слабое действие оказали цистеин, метилтиоурацил и тиохолестерин, а натриевая соль тиогликолевой кислоты была совершенно неэффективной.

Нормализующее влияние на содержание ДНК в селезенке и костном мозге крыс обнаружено в случае применения АЭТ и аминазина [92]. Оба эти вещества также увеличивали содержание ДНК и в тканях интактных животных. С помощью меченого тимидина установлено [93], что цистеамин и АЭТ оказывают благоприятное влияние на синтез ДНК в костном мозге облученных мышей.

В опытах В. Г. Владимирова [58, 94—97] при γ -облучении крыс в дозе 600 р защитный эффект в отношении содержания нуклеиновых кислот получен при профилактическом введении цистамина. В. Г. Владимиров подчеркивает, что при дозе облучения, близкой к летальной, не представляется возможным полностью нормализовать с помощью этого вещества нарушенный обмен ДНК и РНК в селезенке. Применив цитоспектрофотометрическую методику, ему удалось установить способность цистамина ослаблять изменения нуклеинового обмена, вызванные излучением, не только суммарные в органе, но и в отдельных клетках — малых лимфоцитах, являющихся особенно радиочувствительными элементами. Если у контрольных облученных крыс содержание ДНК в малых лимфоцитах селезенки снижалось до 27%, то у защищенных цистамином животных оно составляло 70%.

Предложенный М. Н. Мейселем и В. А. Сондак [98—100] метод люминесцентной микроскопии для выявления раннего поражения костного мозга основан на способности нуклеиновых кислот давать цветное свечение при обработке соответствующими флуорохромами. Поэтому обнаруженное в условиях профилактического применения цистамина [54, 55] и цистамина [101] с помощью данной методики уменьшение поражения костного мозга и селезенки также свидетельствует об ослаблении этими радиопротекторами ранних нарушений нуклеинового обмена. Умеренное защитное действие на содержание ДНК в селезенке, костном мозге и некоторых других органах наблюдали при профилактическом применении метионина [102].

Радиопротекторы способны также предупреждать снижение вязкости ДНК, вызываемое облучением животных. Это отмечено при использовании в качестве радиозащитного средства тиомочевины [103], цистеина, его пропилового эфира, цистеамина, 3-аллил-4-аминоурацила [104] и пропилового эфира галловой кислоты [105].

Не умаляя значения этого показателя, все же следует отметить, что его изменения не всегда соответствуют влиянию ве-

деств на э
тиловый эф
полимериза
ки имевшим
гибели облу
Работами

но, что на
излучения,
дина, тимид
личество вы
известных п
вскоре наш
гих авторов
дены видов

При изу
[119] также
спленэктом
дезоксцити
ванием на
(табл. 50)

Влияние экра

До облучения
Облучение
Облучение+эк
части тела
Облучение+эк

Провед
ние о том
чить вывод
[121]. Это
вательно,
зации луче
гих органа
скается, чт
ткань и эп
Некото
пени выра
радиозащ
Впервые
обнаружен

ществ на выживаемость облученных животных. Например, пропиловый эфир галловой кислоты предотвращает лучевую деполимеризацию ДНК, но, как сейчас установлено [106], вопреки имевшимся ранее сообщениям [107—109], он не уменьшает гибели облученных животных.

Работами чехословацких исследователей [110, 111] показано, что нарушение нуклеинового обмена, вызванное действием излучения, сопровождается выделением с мочой дезоксицитидина, тимидина и дезоксиуридина, дающих реакцию Дише. Количество выделяемых с мочой дишеположительных веществ в известных пределах зависит от дозы облучения. Эти данные вскоре нашли подтверждение в многочисленных работах других авторов [112—118 и др.]. При этом одновременно были найдены видовые особенности этого феномена.

При изучении механизма открытого явления установлена [119] также связь его с функцией селезенки. Показано, что спленэктомия приводит к торможению у крыс послелучевой дезоксицитидинурии. Такой же эффект достигается экранированием на время облучения (доза 700 p) области живота (табл. 50) [120].

Таблица 50

Влияние экранирования различных частей тела на выведение дезоксицитидина у облученных крыс [120]

Условия опыта	n	M + m	Выведение дезоксицитидина, % контроля
До облучения	18	5,1 ± 0,5	100
Облучение	8	20 ± 4	395
Облучение + экранирование головы, грудной части тела и конечностей	8	19,6 ± 4	386
Облучение + экранирование области живота	8	13,2 ± 1,9	260

Проведенный далее расчет позволил высказать предположение о том, что поражение самой селезенки не может обеспечить выведения такого большого количества дезоксицитидина [121]. Это нашло и экспериментальное подтверждение. Следовательно, селезенка облученных животных причастна к реализации лучевого нарушения нуклеинового метаболизма и в других органах. На основании опытов с экранированием допущается, что источником дезоксицитидина является лимфонная ткань и эпителий кишечника [120].

Некоторые авторы изучали возможность использования степени выраженности дезоксицитидинурии в качестве показателя радиозащитного действия различных химических соединений. Впервые в работе Е. Ф. Романцева и З. И. Жулановой [122] обнаружена способность серусодержащих радиопротекторов и

гипоксии снижать содержание дишеположительных веществ в моче облученных крыс. По величине защитного действия на этот показатель гипоксия и испытанные соединения распределялись следующим образом: азидтиоугольная кислота > АЭТ > 2-аминотиазолидин > гипоксия > цистеин > цистеамин > N-морфолилцистеамин.

Защитный эффект по этому показателю получен также с применением цистамина [114]. Д. А. Голубенцев и др. [120] наблюдали у крыс, защищенных цистамином и АЭТ, значительное уменьшение выделения с мочой дезоксицитидина и тимидина при большом диапазоне доз облучения.

Несмотря на приведенные результаты опытов, попытка использовать содержание дишеположительных веществ для ускоренного отбора противолучевых средств не увенчалась успехом [123]. Для ряда радиопротекторов не было обнаружено корреляции между влиянием их на выживаемость облученных крыс и на выведение веществ, дающих реакцию Дише. В частности, отсутствовали достоверные изменения этого показателя при введении животным таких сравнительно высокоэффективных препаратов, как парааминопропиофенон и цистеамин, хотя последний, по данным других авторов [122], о чем уже упоминалось, способствовал уменьшению выделения дишеположительных веществ у облученных животных.

Показателем нарушенного нуклеинового обмена в связи с действием излучения может служить также повышение активности дезоксирибонуклеаз в кроветворных органах [124—128], крови и моче [129—133]. Одновременно установлено [134—137], что профилактическое применение цистеамина, цистамина и АЭТ ослабляет повышенную активность этих ферментов у животных, облученных в летальных или сублетальных дозах.

Близкое отношение к обмену нуклеиновых кислот имеет процесс окислительного фосфорилирования, который, как известно [86, 87, 138—145], также существенно нарушается под влиянием облучения и особенно в кроветворных органах. В связи с этим заслуживают внимания работы, в которых обнаружено ослабление этих нарушений, если животным вводили серусодержащие радиопротекторы или ДНК [152]. В этих условиях наблюдали нормализацию фосфорилирующей активности, сопряженности процессов фосфорилирования и тканевого дыхания, а также повышение содержания АТФ. Обнаружена также способность радиопротекторов предотвращать или ослаблять изменения в других ферментных системах кроветворных органов. Так, при их применении уменьшалось связанное с действием излучения угнетение эндогенного дыхания [153], активности аденозинтрифосфатазы [154], а также повышение активности протеолитических ферментов кроветворных органов [155—157].

Сервис...
того, вызванного...
продуктов в...
белых аминокислот...
рина [160]. Дефицит...
витаминов к излуче...
мической профит...
чение при анализе...
по нашему мнению...
оснований рассмат...
ментов первичной...
текторов.
Обращается в...
средств вызывать...
тех радиочувствит...
логичные тем, кото...
[87, 161]. Это наб...
ческую активность...
[163—165], синтез...
вых соединений...
[170], содержание...
ность тимидинки...
цитохромаксидазы...
Следовательно...
средств действие...
происходит при н...
стояние «биохими...
может повысить...
нарушении ради...
возможно накоп...
тов обмена, нап...
вать с окисленн...
установлена кор...
кислот, вызывае...
веществ, димети...
гими соединения...
Однако неко...
нуклеинового с...
диозащитных с...
[65, 156]. Оче...
этом плане. Пр...
необходимо вы...
мена веществ...
рое не имеет н...
активности [17...
Эти спорны...
низмам защит...
Что же касает...

Серусодержащие радиопротекторы предотвращают, кроме того, вызванное облучением увеличение количества азотистых продуктов в перфузате селезенки морских свинок [158], сворина [160]. Данные о нормализации активности высокочувствительных к излучению ферментных систем с помощью средств химической профилактики лучевой болезни имеют важное значение при анализе механизма их защитного действия. Однако, по нашему мнению, в настоящее время еще нет достаточных оснований рассматривать эту нормализацию активности ферментов первичной в механизме защитного действия радиопротекторов.

Обращается внимание на способность противолучевых средств вызывать некоторые изменения в кроветворных и других радиочувствительных органах или культурах тканей, аналогичные тем, которые обусловлены действием самой радиации [87, 161]. Это наблюдали при изучении их влияния на митотическую активность [58, 162], окислительное фосфорилирование [163—165], синтез РНК и ДНК [166, 167], биосинтез пуриновых соединений [168, 169], фосфорилирование тимидина [170], содержание восстановленного глутатиона [171], активность тимидинкиназы [172], нуклеозидфосфотрансфераз [173], цитохромоксидазы [174] и др.

Следовательно, в условиях применения противолучевых средств действие излучения на радиочувствительные клетки происходит при нарушенной их жизнедеятельности. Такое состояние «биохимического шока», как предполагается [175, 176], может повысить радиорезистентность клеток. К тому же при нарушении радиопротекторами активности ферментных систем возможно накопление недоокисленных промежуточных продуктов обмена, например α -кетокислот, способных взаимодействовать с окисленными радикалами. В опытах *in vivo* и *in vitro* установлена корреляция между торможением окисления α -кетокислот, вызываемым АЭТ, рядом близких к нему по строению веществ, диметилдикарбаминовой кислотой и некоторыми другими соединениями, и их противолучевой активностью [177].

Однако некоторые авторы, изучавшие, например, состояние нуклеинового обмена у интактных животных под влиянием радиозащитных средств, не нашли существенных его нарушений [65, 156]. Очевидно, требуются дополнительные исследования в этом плане. Причем, самое главное, как нам представляется, — необходимо выяснить, не связаны ли описанные изменения обмена веществ с токсическим влиянием радиопротекторов, которое не имеет непосредственного отношения к их противолучевой активности [178].

Эти спорные вопросы относятся больше к интимным механизмам защитного действия гипоксии и противолучевых средств. Что же касается констатации самого факта защиты кроветворе-

ния, то он сейчас уже считается твердо доказанным. Не вызывает сомнений, что именно эти оставшиеся менее поврежденными клеточные элементы являются материальной основой регенерации кроветворения в период выздоровления.

ЗАЩИТА ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНАМИ ПРИ ИХ РАЗДЕЛЬНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ

В первых работах, посвященных защитному влиянию индолилалкиламинов на кроветворение у облученных животных, показано, что вначале у мышей, получавших профилактически серотонин, вес тимуса и селезенки изменяется так же, как и у незащищенных животных контрольной группы [179, 180]. Только через несколько дней обнаруживаются различия в восстановлении веса указанных органов. В отличие от этого, в костном мозге уже в ранний период после облучения количество кариоцитов у защищенных мышей бывает в два раза больше, чем у контрольных. Подобно аминотиолам, серотонин несколько угнетает митотическую активность клеток костного мозга интактных животных [181]. Но в то же время его профилактическое применение ослабляет вызванное облучением угнетение митотической активности и увеличение числа хромосомных aberrаций в костном мозге и тимусе мышей [181, 182].

В исследованиях, выполненных в нашей лаборатории [183—186], показано наличие защитного действия мексамина не только в отношении костного мозга, но и селезенки, и тимуса, и лимфатического узла. В этих опытах мышей забивали через 4 ч после облучения, а затем подсчитывали в кроветворных органах количество клеток, ядра которых находятся в состоянии пикноза или рексиса. Поэтому полученные результаты характеризуют состояние ранних дегенеративных изменений, связанных с действием излучения в условиях профилактического

Сопоставление количества (%) морфологически не измененных и разрушающихся и после применения цистамина,

Орган	n	Необлученные			без защиты		
		нормальные клетки	пикноз и рексис	лизис	нормальные клетки	пикноз и рексис	лизис
Костный мозг	12	96 ± 2,12	1	3	69 ± 2,14	16	15
Селезенка	11	87 ± 2,04	1	12	50 ± 2,76	21,8	28,2
Лимфатический узел	8	95 ± 3,16	0,5	4,5	47 ± 1,92	18	35
Тимус	15	85 ± 3,0	1	14	42,5 ± 1,48	35,9	21,6

применения индолилалкиламинов. В одной из этих работ [184] изучена радиозащитная эффективность нескольких соединений данного класса. При этом обнаружилось, что триптамин уступал мексамину по способности предотвращать дегенеративные изменения клеток костного мозга и селезенки. Защитное действие δ -индолил-3-бутиламина было очень слабым, а у γ -индолил-3-пропиламина оно совершенно отсутствовало. Точно так же эти соединения различаются между собой и по их влиянию на выживаемость облученных мышей (см. гл. 1).

Способность индолилалкиламинов, в частности серотонина, уменьшать степень поражения кроветворных органов показана и при изучении вызванного излучением изменения содержания в селезенке некоторых свободных аминокислот [187], поглощения радиоактивного железа [188], в том числе и при сублестальном облучении [189]:

Представлялось интересным выяснить, имеется ли избирательность в защитном действии индолилалкиламинов и аминоктиолов в отношении какого-либо из органов кроветворения — костного мозга, селезенки, тимуса, лимфатического узла. Для этого в сравнительном плане изучали защиту мексаминном и аминоктиолами перечисленных органов, а также различных клеточных ростков костного мозга с помощью анализа миелограмм [184, 186].

Как видно из табл. 51, при подсчете дегенеративно-измененных ядер через 4 ч после облучения не выявлено заметных различий в радиозащитном действии мексамина и цистамина в отношении костного мозга, селезенки, тимуса и лимфатического узла. Такой же результат получен при сравнительном исследовании эффективности мексамина и цистеамина [184]. Препараты обоих классов соединений в большей мере предотвращали появление изменений в костном мозге и меньше в селезенке, лимфатическом узле и особенно в тимусе. Из приведенных в

Таблица 51

клеток в кроветворных органах мышей, облученных в дозе 700 р, без защиты мексамина и их комбинации [186]

Облученные								
с защитой мексаминном			с защитой цистамином			с защитой цистамином и мексаминном		
нормальные клетки	пикноз и рексис	лизис	нормальные клетки	пикноз и рексис	лизис	нормальные клетки	пикноз и рексис	лизис
79 \pm 2,23	9,5	11,5	79 \pm 2,17	8	13	84 \pm 1,92	4,5	11,5
62,5 \pm 2,29	14	23,5	61,7 \pm 3,34	15,7	22,6	72 \pm 2,06	6	22
56,3 \pm 2,4	11,7	32	62,5 \pm 2,5	8,5	29	69,2 \pm 2,09	2	28,8
53,3 \pm 2,44	26	20,7	56,9 \pm 2,66	21	22,1	65 \pm 4,06	16,4	18,6

Изменение миелограммы мышей через 4 ч после облучения в условиях раздельного и комбинированного применения мексамина и цистамина [186]*

Условия опыта	Ретикулярные клетки	Гемогистио-бласты	Гемоцито-бласты	Миелобласты	Промиелоциты	Миелоциты	Нейтрофилы **			Эозинофилы	Базофилы	Плазмоциты	Мегакарио-бласты	Монокарио-циты	Моноциты	Лимфоциты	Красный росток
							юные	палочко-ядерные	сегменто-ядерные								
Контроль	1,2	1,1	1,1	3	4,1	7,0	14,2	8,3	14,1	1,2	0	0	0,2	0,2	2,0	24,2 ± 4,6	18,1 ± 2,8
							(36,6 ± 4,9)										
Облучение	1,6	1,2	0,9	3,9	4,1	8,5	16	11,7	23,3	2,2	0	0	0,06	0,2	3,2	13,6 ± 1,8	9,5 ± 1,1
							(51 ± 2,4)										
Мексамин + облучение	1,9	1,2	1	4,6	5,3	10,1	17,5	9	13,1	2,2	0	0	0,5	0,1	3,6	15,9 ± 1,5	14,0 ± 2,0
							(39,6 ± 3,2)										
Цистамин + облучение	1,9	1,1	0,9	4,4	4,7	8,8	19	7,4	11,2	2,5	0	0	0,2	0,1	3,2	19,3 ± 2,3	15,3 ± 1,8
							(37,6 ± 3,1)										
Цистамин + мексамин + облучение	1	0,7	0,9	4	4,5	8,2	15	8	13,4	1,5	0	0	0,2	0,1	2,8	21,8 ± 2,0	18,7 ± 2,0
							(36,4 ± 2,0)										

* Количество клеточных элементов, %.

** В скобках суммарные данные.

Изменение миелограммы мышей через 4 " после облучения в условиях раздельного и комбинированного применения мексамина и цистамина [186]*

Условия опыта	Ретикулярные клетки	Гемогистио-бласты	Гемодито-бласты	Миелобласты	Промиелоци-ты	Миелоциты	Нейтрофилы **			Эозинофилы	Базофилы	Плазмоциты	Мегакарио-бласты	Монокарио-циты	Моноциты	Лимфоциты	Красный росток
							юные	палочко-ядерные	сегменто-ядерные								
Контроль	1,2	1,1	1,1	3	4,1	7,0	14,2	8,3	14,1	1,2	0	0	0,2	0,2	2,0	24,2±4,6	18,1±2,8
							(36,6±4,9)										
Облучение	1,6	1,2	0,9	3,9	4,1	8,5	16	11,7	23,3	2,2	0	0	0,06	0,2	3,2	13,6±1,8	9,5±1,1
							(51±2,4)										
Мексамин+облучение	1,9	1,2	1	4,6	5,3	10,1	17,5	9	13,1	2,2	0	0	0,5	0,1	3,6	15,9±1,5	14,0±2,0
							(39,6±3,2)										
Цистамин+облучение	1,9	1,1	0,9	4,4	4,7	8,8	19	17,4	11,2	2,5	0	0	0,2	0,1	3,2	19,3±2,3	15,3±1,8
							(37,6±3,1)										
Цистамин+мексамин+об-лучение	1	0,7	0,9	4	4,5	8,2	15	8	13,4	1,5	0	0	0,2	0,1	2,8	21,8±2,0	18,7±2,0
							(36,4±2,0)										

* Количество клеточных элементов, %.
 ** В скобках суммарные данные.

таблице данных следует, что оба вещества уменьшали преимущественно количество клеток, разрушающихся путем пикноза и рексиса, но лишь слабо влияли на их лизис.

Исходя из изложенного, можно утверждать, что избирательность в защитном действии мексамина или аминотиолов по отношению к какому-либо органу отсутствует.

Аналогичный результат получен и при исследовании миелограмм, о чем можно судить по данным, приведенным в табл. 52. У контрольных незащищенных мышей почти в два раза снизилось суммарное число клеток красного ростка и лимфоцитов. Процентное же содержание нейтрофилов существенно повысилось главным образом за счет зрелых сегментоядерных форм. Относительное количество остальных клеточных элементов почти не изменилось. Профилактическое применение в этих опытах мексамина и цистамина дало примерно одинаковые результаты. Таким образом, в этих опытах не выявлено избирательности в радиозащитном действии веществ из различных классов химических соединений по отношению к какому-либо ростку костного мозга.

По мнению М. Н. Мейселя и др. [98], применением различных сочетаний люминофоров можно отдифференцировать обусловленные действием излучения изменения ядерных и протоплазматических нуклеинопротеидов. Поэтому в опытах на крысах с помощью метода люминесцентной микроскопии костного мозга изучали [183] особенности радиозащитного действия мексамина и меркамина. Применялись краситель 1 (смесь акридинового оранжевого, конго красного и фуксина, разбавленных раствором Рингера), вызывающий светло-зеленое свечение измененной ядерной ДНК, и краситель 2 (та же смесь, но без конго красного), дающий оранжево-красное свечение протоплазматических нуклеопротеидов (РНК). Результаты этих опытов, суммированные на рис. 11, свидетельствуют об отсутствии избирательности в защитном действии мексамина или цистамина и по этим показателям. Оба препарата в равной мере предотвращали изменения ДНК и РНК.

Однако имеется сообщение других авторов о различиях в защите кроветворных органов с помощью индолилалкиламинов и аминотиолов. Так, высказано мнение о том, что мексамин слабее, чем цистамин, защищает лимфондную ткань [190]. К сожалению, в работе не приводятся фактические данные, подкрепляющие сделанный вывод. Отмечается далее большая защитная эффективность мексамина в сравнении с цистамином по гематологическим показателям при облучении крыс в дозе 100 р [191]. В то же время мексамин уступал цистамину по способности нормализовать у этих животных вызванное облучением в дозе 100 р увеличение выделения дезоксицитидина.

В другом исследовании [123] найдено, что при летальном облучении крыс (700 р) эффективное по влиянию на выживае-

мость облученных животных соединением [192] из класса индолилалкиламинов — 5-хлортриптами при профилактическом применении не только не уменьшало, но даже резко увеличивало выделение дишеположительных веществ.

При сравнительном изучении радиозащитного влияния мексамина и цистафоса на кроветворение у облученных мышей

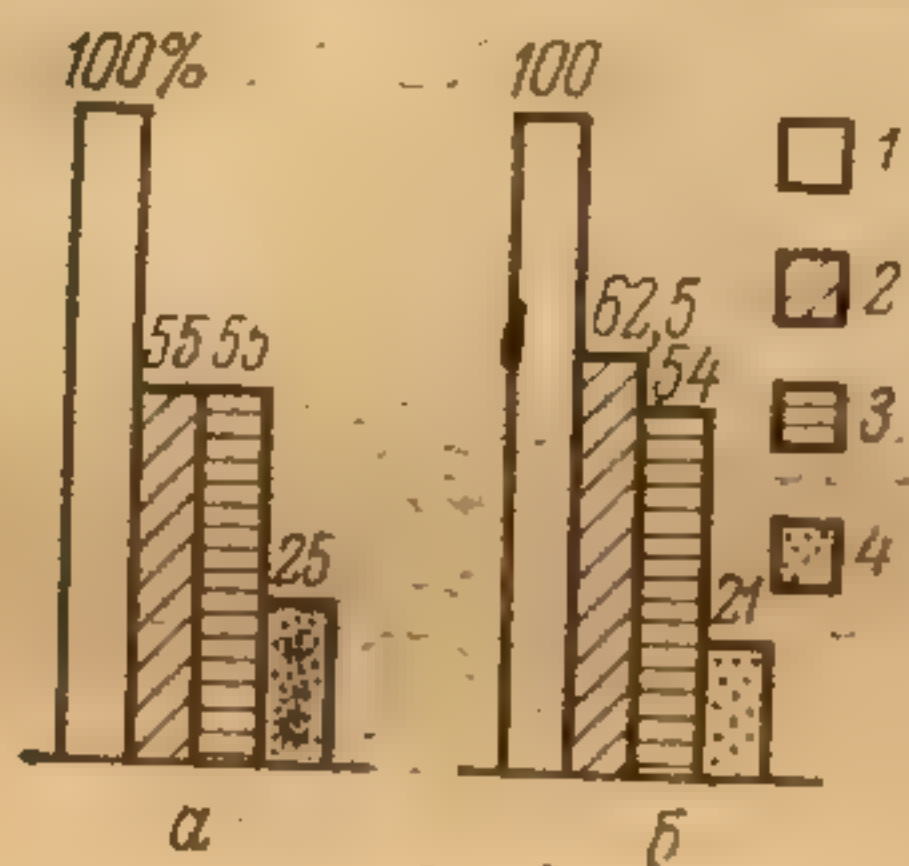


Рис. 11. Влияние мексамина и цистамина при раздельном и комбинированном применении на количество микрокровоизлияний (%) в костном мозге облученных в дозе 800 p крыс [183]:

а — краситель 1; б — краситель 2; 1 — физиологический раствор (контроль); 2 — цистеамин; 3 — мексамин; 4 — мексамин + цистеамин.

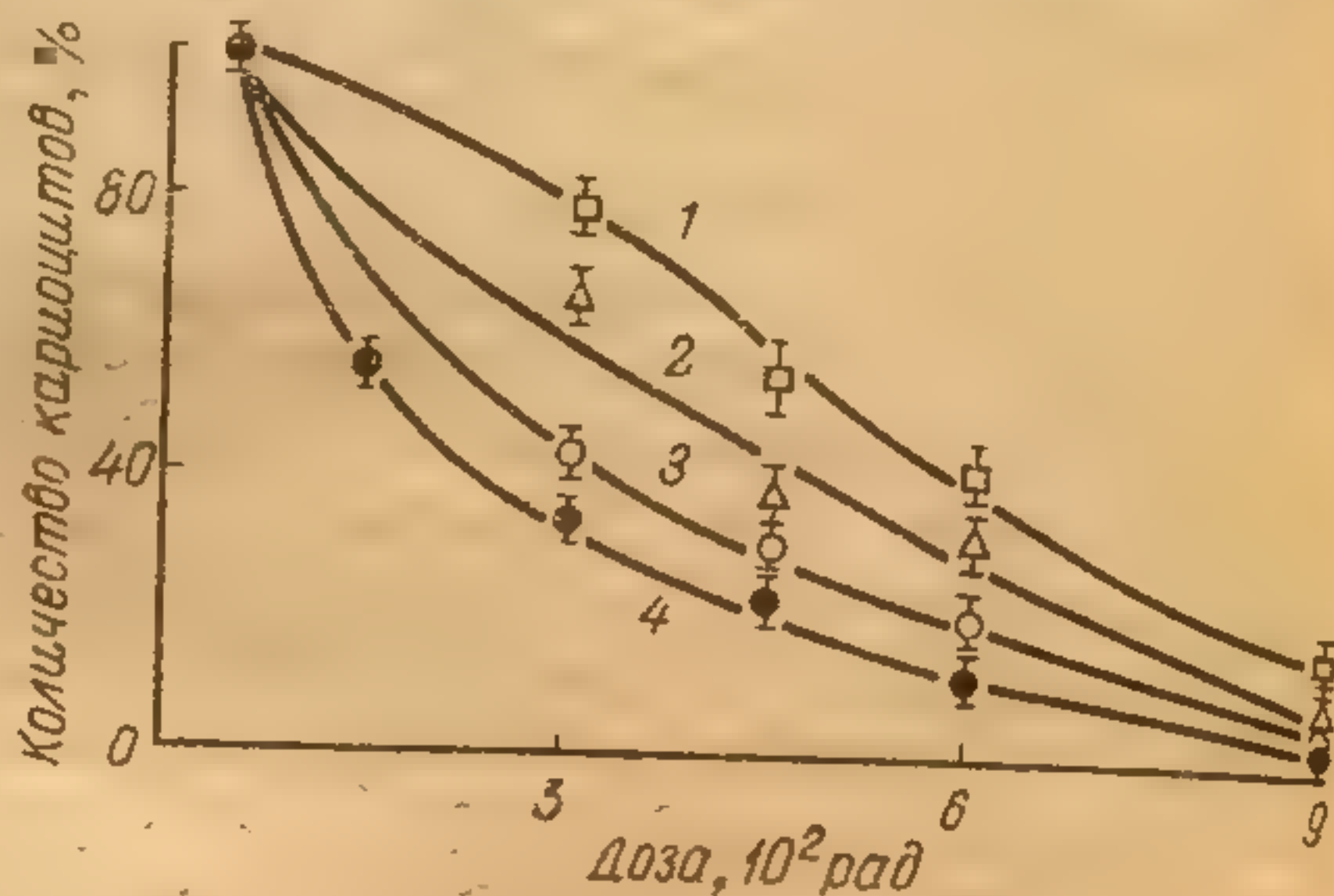


Рис. 12. Количество кардиоцитов костного мозга в бедре мыши на третьи сутки после облучения в разных дозах при раздельном и комбинированном применении радиопротекторов:

1 — цистафос + мексамин; 2 — мексамин; 3 — цистафос; 4 — контроль [22а].

[193] обнаружена большая эффективность первого из них на восстановление эритропоэза и пролиферативную активность ткани селезенки. Трудно объяснить приводимые автором данные о способности радиопротекторов ускорять восстановление эритропоэза без влияния на степень его начального угнетения. Последнее противоречит результатам опытов других исследователей, также работавших на мышах [186].

При одновременном введении перед облучением аминотиолов и индолилалкиламинов выживаемость животных бывает всегда значительно более высокой, чем при раздельном применении соединений этого ряда (см. гл. 2). Такой результат получен и при изучении защиты кроветворной ткани [44, 183—186]. При комбинированном применении серотонина или мексамина с цистамином, цистеамином или АЭТ в отличие от раздельного применения защита органов кроветворения всегда отличалась большей полнотой. Это наглядно видно из данных, приведенных на рис. 11, 12 и в табл. 51, 52.

Эта же закономерность выявлена и при летальном облучении животных протонами высоких энергий [79]. Критерием степени поражения в этих опытах служило число клеток костного мозга с хромосомными aberrациями. В условиях комби-

нированной защиты с помощью АЭТ и мексамина через 12 ч после облучения насчитывалось почти в два раза меньше клеток, несущих хромосомные перестройки ($56 \pm 2,6\%$ против $99 \pm 1\%$ в контроле).

При рентгеновском или γ -облучении более полной защита оказалась также в случае сочетания гипоксии с цистеамином [37, 194] или этого последнего с парааминопропиофеноном [195]. Имеется сообщение [196] о том, что особенно хорошая защита органов кроветворения и наиболее высокая выживаемость облученных животных отмечается при комбинированном применении аминотиолов, индолилалкиламинов и парааминопропиофенона.

Таким образом, при комбинированном введении радиопротекторов, обеспечивающем высокую выживаемость облученных животных, наблюдается и лучшая, чем при раздельном, защита кроветворной ткани. В свою очередь, при ослаблении благоприятного влияния веществ на выживаемость, как это, например, отмечено в опытах, когда мексамин вводили мышам на фоне действия α -метилтриптамина, наблюдается значительное уменьшение защитного действия протектора на костный мозг [184]. Все это указывает на первостепенное значение защиты кроветворения для исхода острой лучевой болезни.

Заключение некоторых авторов о том, что радиопротекторы, уменьшая гибель животных, не оказывают защитного действия на кроветворение, вероятно, основано на анализе периферической крови, а не данных о состоянии самих органов кроветворения [197, 198]. По периферической крови действительно в первые дни после облучения, даже при комбинированном применении веществ, нет существенной разницы между защищенными и незащищенными животными [183]. Различия по этому показателю выявляются только в периоде восстановления лучевой болезни.

Кроветворная и особенно лимфоидная ткань имеют непосредственное отношение к формированию искусственного иммунитета. Поэтому состояние последнего может служить показателем защиты кроветворных органов. В некоторых работах показана способность мексамина [199] в такой же степени, как и серусодержащих радиопротекторов [200—202], защищать клетки, находящиеся в процессе антителообразования, и облегчать формирование активного иммунитета. Уменьшая поражаемость лимфоидной ткани, они укорачивают индуктивный период иммуногенеза после облучения и оказывают благоприятное влияние на его продуктивную фазу.

Известна очень высокая чувствительность облученных животных к бактериальным эндотоксинам [203—205]. Видная роль в детоксицирующем действии принадлежит лимфоидной ткани. В этой связи заслуживают внимания исследования, согласно которым мексамин при профилактическом применении,

так же как и серусодержащие вещества (АЭТ, цистафос), защищает лимфоидную ткань и в 15—20 раз уменьшает чувствительность облученных мышей к эндотоксину *S. Paratyphi B-42* [206, 207].

Результаты этих опытов подкрепляют ранее установленный факт защиты с помощью индолилалкиламинов лимфоидной ткани [184, 186] и противоречат высказанному мнению о том, что данная группа веществ уступает в этом аминотиолам [190].

Следует отметить, что, несмотря на наличие у животных, защищенных радиопротекторами, полного восстановления массы кроветворных органов, функциональная способность последних остается еще длительное время на низком уровне. Это отмечено, например, при изучении детоксицирующих свойств [206, 207] и числа антителопродуцирующих клеток в селезенке [199]. К 15—20-м суткам вес этого органа и его клеточная масса у мышей, которым профилактически вводили мексамин, цистафос, АЭТ или вместе два первых вещества, достигали исходного уровня. Однако чувствительность мышей в это время к эндотоксину была в два-три раза выше, а содержание антителопродуцирующих клеток в три-четыре раза ниже, чем у интактных животных.

В большинстве рассмотренных работ применялись методы исследования, позволяющие судить о суммарном поражении всех клеточных элементов кроветворной ткани. Между тем для процессов восстановления не все клетки имеют одинаковое значение. Особая роль в этом принадлежит стволовым клеткам, определяющим как физиологическую, так и связанную с повреждением регенерацию кроветворной ткани. Это и послужило основанием для высказанного (см. начало этой главы) положения о том, что исход лучевого поражения животных при общем облучении находится в количественной зависимости от состояния пролиферативной способности стволовых клеток [18].

Удобным для изучения защиты стволовых клеток является метод подсчета колоний кроветворной ткани, образующихся у облученных мышей. Было обнаружено, что если мышам после воздействия излучения в летальной дозе внутривенно ввести костномозговые клетки от необлученного донора, то в селезенке реципиента появляются узелки, состоящие из пролиферирующей кроветворной ткани [208]. Их принято называть экзогенными колониями в отличие от эндогенных, которые у облученных животных возникают спонтанно. Примерно к десятым суткам узелки достигают размеров, достаточных для того, чтобы производить их подсчет с помощью лупы. Позднее узелки сливаются и поверхность селезенки становится гладкой.

Число исследований, выполненных с использованием этого метода, растет. При облучении в абсолютно летальной дозе эндогенные колонии в селезенке не образуются. Они появляются у облученных мышей при экранировании участков костного

мозга [209—211], применении бактериальных эндотоксинов [212—215] или бактериальных полисахаридов [216, 216a], гетеротворной ткани в селезенке изучена динамика чувствительности кроветворных клеток в раннем пострadiационном периоде к повторному облучению [218—220], определен фактор уменьшения дозы при профилактическом введении мышам цистамина [221]. Кроме того, при использовании этого метода было показано заметное уменьшение радиозащитного действия цистамина

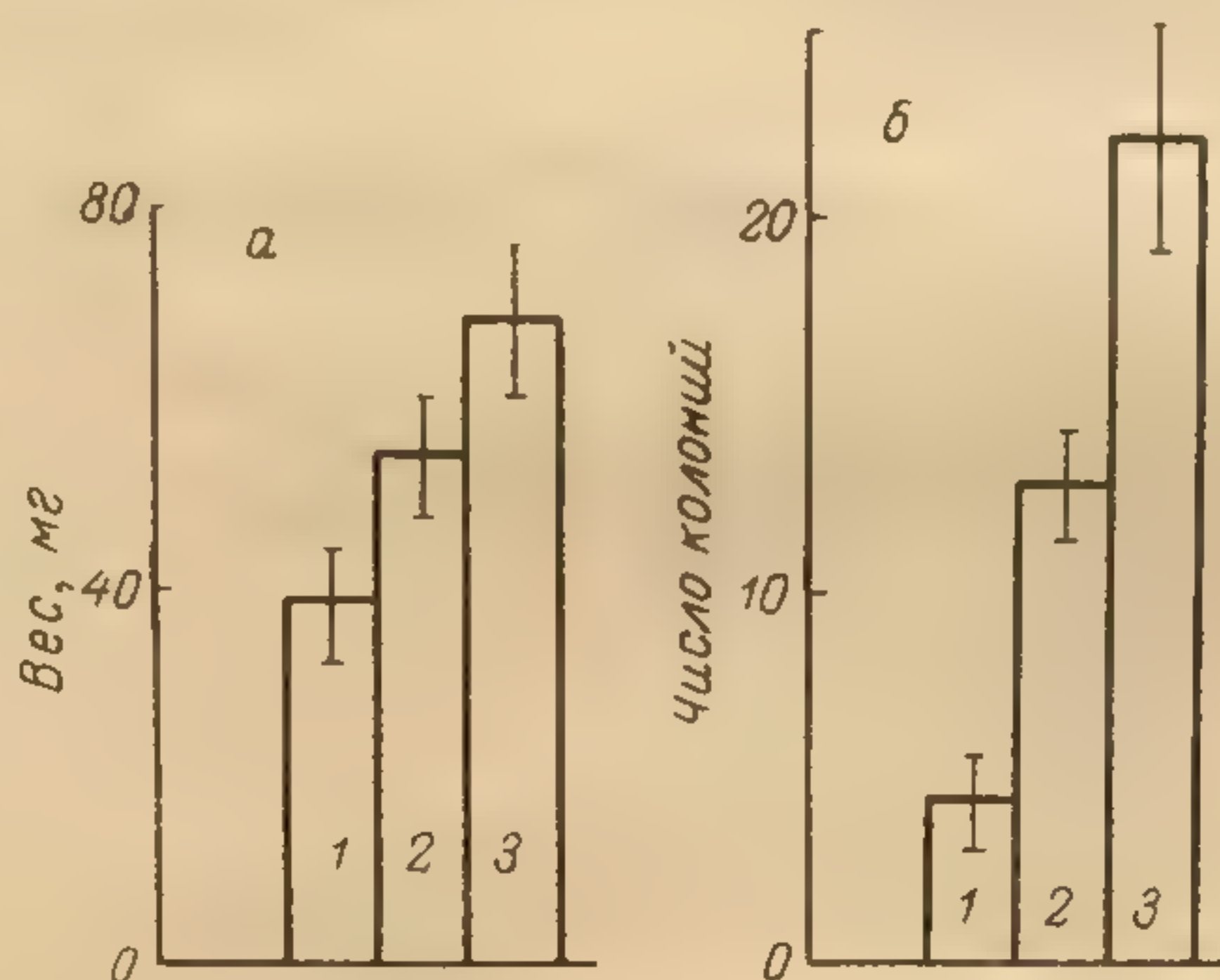


Рис. 13. Вес селезенок (а) и число образующихся в них эндогенных колоний (б) у мышей линии СС57W при раздельном и комбинированном применении радиопротекторов [231]:

1 — мексамин; 2 — цистафос; 3 — мексамин+цистафос. (Доверительный интервал на этом и последующих рисунках при $P=0,05$).

при увеличении интервала между введением этого препарата и облучением с 3 до 7—11 мин [222], обнаружены различия в эффективности цистамина и АЭТ в зависимости от времени их введения перед облучением [223], выявлено наличие достаточно выраженной противолучевой активности АЭТ при облучении мышей в малой дозе (100 p) [224], установлена зависимость от колониеобразующей способности эффективности радиозащитного действия гипоксии [225] и общей радиорезистентности мышей различных линий [226] и т. д.

Как показали гистологические исследования [227—229], большая часть экзогенных колоний состоит из клеток красного и белого ростков, а остальные имеют смешанный характер или содержат мегакариоциты.

С помощью метода подсчета эндогенных колоний выяснялось, имеются ли особенности в радиозащитном действии мексамина и цистафоса [230—231a]. Радиопротекторы применяли

как раздельно, так и в комбинации. В опытах, выполненных на линейных (CC57W) и беспородных мышах, на пятый или десятый день после облучения подсчитывали количество эндогенных колоний в селезенке, определяли их размеры и проводили гистологическое исследование. Изучали также изменение веса мышей и веса селезенки.

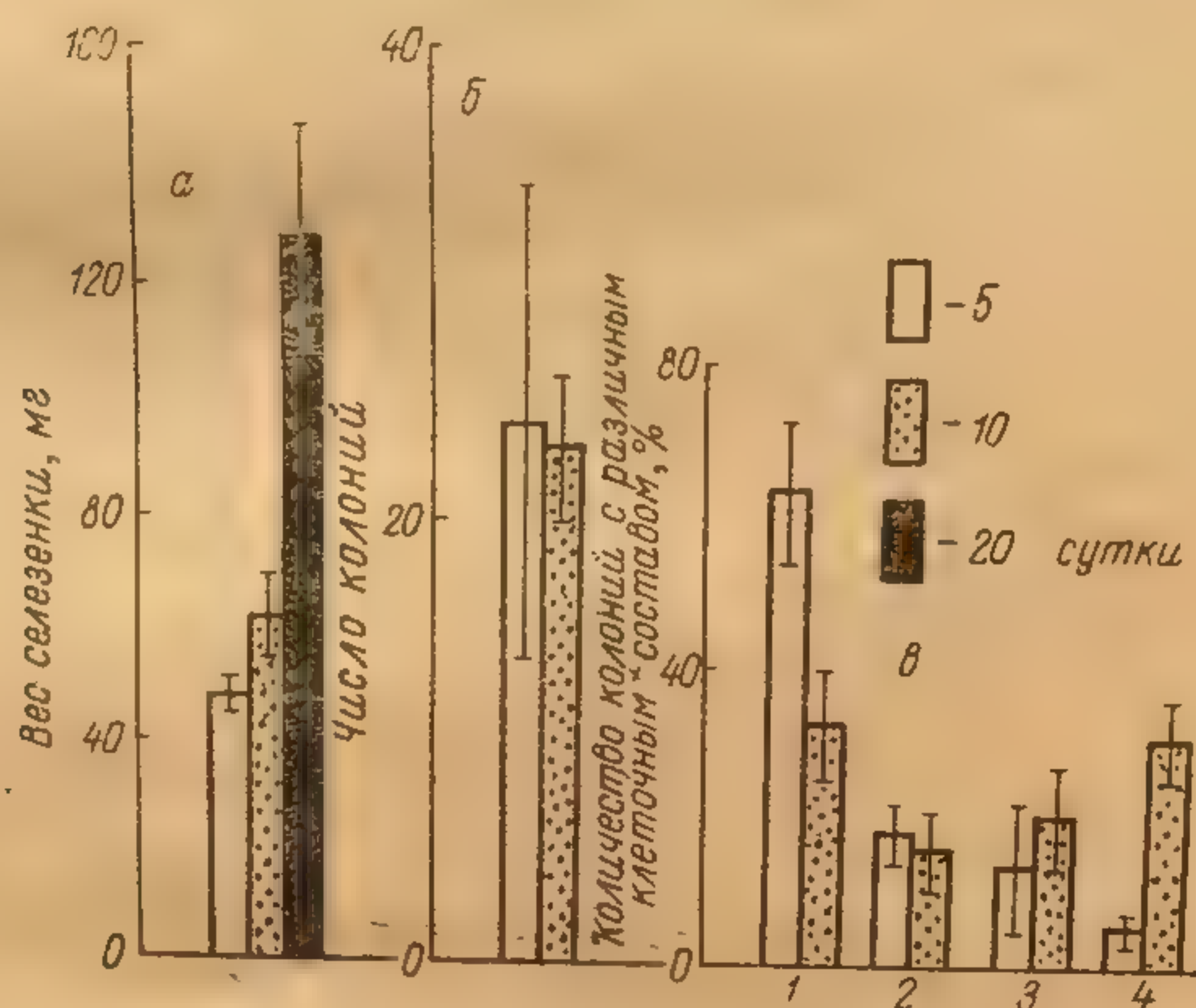


Рис. 14. Вес селезенки (а), число колоний (б) и процентное соотношение последних (в) у мышей линии CC57W при комбинированном применении мексамина и цистафоса в различное время после облучения в дозе 750 р.

1 — эритроидные; 2 — малодифференцированные (гранулоцитарные); 3 — мегакариоцитарные; 4 — смешанные колонии.

На десятые сутки после облучения выживаемость мышей линии CC57W, защищенных с помощью мексамина, и их вес были несколько ниже, чем у животных, получавших внутрибрюшинно цистафос или одновременно оба препарата. Но эти различия оказались статистически недостоверными. Совершенно никакой разницы по этим показателям не было между животными, которым вводили цистафос раздельно и в комбинации. Наряду с этим четкие различия между группами выявились по изменению веса селезенки и особенно по количеству образовавшихся в них эндогенных колоний кроветворной ткани (рис. 13).

В литературе [232] имеется указание на наличие полного соответствия между изменением веса селезенки и количеством образующихся в них колоний. По нашим данным, приведенным на рисунке, оба показателя хотя и изменяются однозначно, но

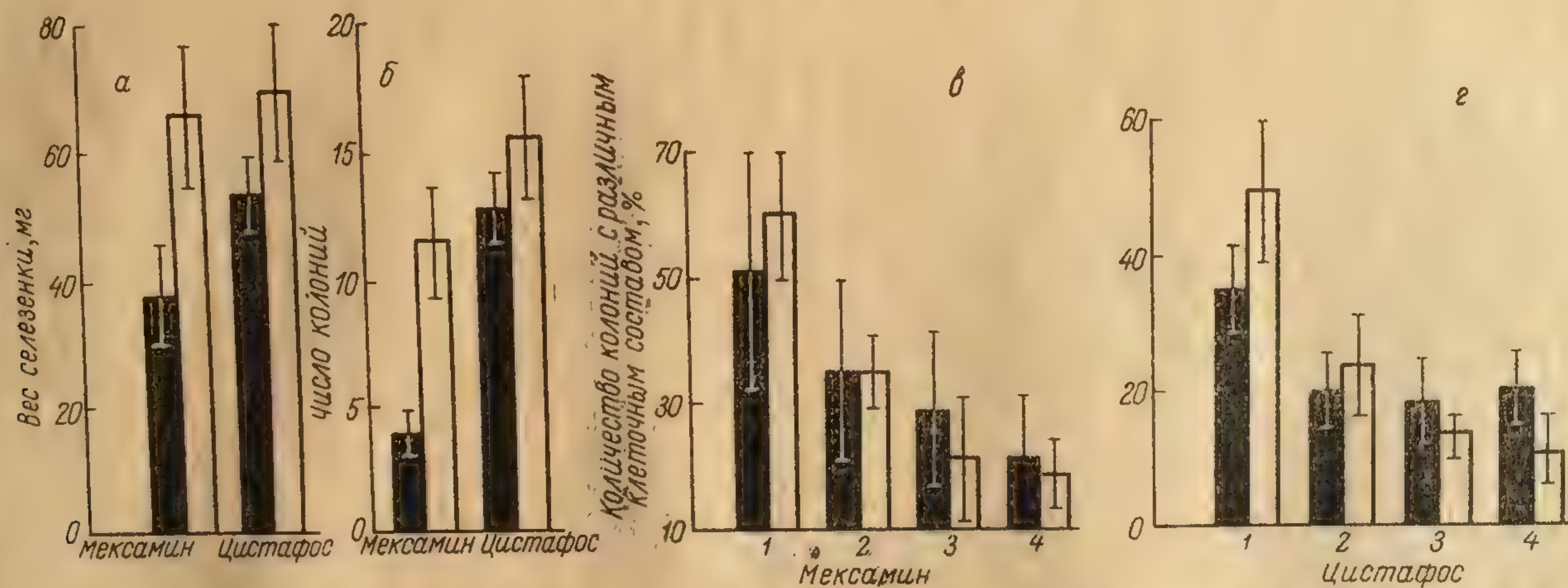


Рис. 15. Вес селезенки (а), число колоний (б) и процентное соотношение последних (в; г) по клеточному составу у линейных (■) и беспородных (□) мышей на 10-е сутки после γ -облучения в дозе 750 p при раздельном применении мексamina и цистафоса. Обозначения см. на рис. 14.

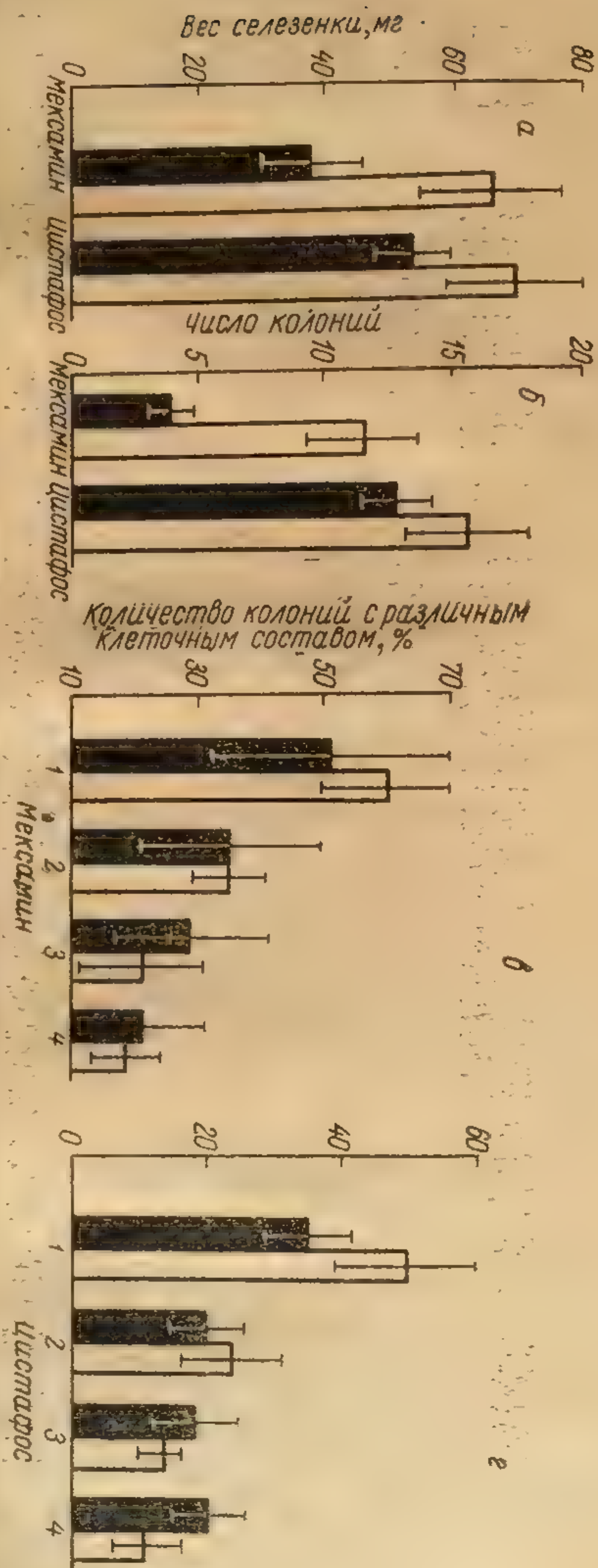


Рис. 15. Вес селезенки (а), число колоний (б) и процентное соотношение последних (в; г) по клеточному составу у линейных (■) и беспородных (□) мышей на 10-е сутки после γ-облучения в дозе 750 p при раздельном применении мексамина и цистафоса. Обозначения см. на рис. 14.

различия между группами по количеству колоний были более значительны, чем по весу селезенки.

Как можно убедиться, у мышей линии СС57W по количеству колоний радиозащитный эффект мексamina был в три раза меньше, чем цистафоса. Больше всего колоний кроветворной ткани найдено в селезенках животных, защищенных с помощью комбинации обоих препаратов. По эффективности последняя превышала мексамин в 4,7, а цистафос в 1,7 раза.

В других опытах дополнительно изучены изменения веса селезенки, количество образующихся в них колоний у мышей, защищенных комбинацией обоих веществ как в более ранний (на пятые сутки), так и более поздний период после облучения. Эти результаты исследований приведены на рис. 14. Видно, что вес органа особенно резко увеличивается между 10-ми и 20-ми сутками. На 20-е сутки он был достоверно выше даже исходного веса. Подобную гиперплазию селезенки в период восстановления ранее наблюдали [233] после сублетального облучения мышей. Количество колоний на пятые и десятые сутки было одинаковым. На 20-е сутки после облучения все узелки сливались, и подсчитать их не представлялось возможным. Диаметр колоний на пятые сутки в среднем равнялся 0,3 мм, а на десятые сутки 1,1 мм.

Отсутствие различий в количестве колоний на пятые и десятые сутки наблюдения и наличие значительной разницы в их размерах в те же сроки свидетельствует о том, что они возникают до пятых суток, а увеличение веса органа связано только с увеличением размеров этих узелков кроветворения.

При изучении защиты кроветворных органов с помощью других методов исследования, о чем уже упоминалось, не выявлено столь большой разницы в эффективности мексamina и аминотиолов в том числе и цистафоса. Однако эти данные нами и другими авторами получены в опытах на беспородных мышах. Поэтому возникло предположение, что у мышей линии СС57W защитный эффект мексamina значительно ниже в сравнении с беспородными — так оно и оказалось. Число образующихся колоний в селезенке у беспородных животных, защищенных мексamiном, было в три раза больше, чем у линейных (СС57W) (рис. 15). При введении же цистафоса разница в числе колоний у животных этих групп оказалась несущественной. В связи с этим по данному показателю цистафос превышал по эффективности мексамин у линейных мышей в 3,25, а у беспородных только в 1,36 раза.

В гл. 2 было отмечено, что увеличение противолучевой активности аминотиолов и индолилалкиламинов в зависимости от дозы наблюдается только до тех пор, пока последняя не достигнет оптимального уровня. Дальнейшее увеличение дозы препаратов не повышает выживаемости животных. В литературе по этому вопросу нет единства мнений. Одни авторы получили ре-

зультаты, аналогичные нашим [234, 235], а другие считают возможным распространить эту закономерность только на индолилалкиламины [236]. Для выяснения этого вопроса нами [231а] дополнительно была изучена зависимость количества образующихся эндогенных колоний от дозы цистафоса и мекс-амина. Опыты проведены на беспородных мышах с учетом изложенных данных о незначительных различиях у них эффективности этих препаратов. Мексамин применяли в дозах 0,05; 0,1; 0,2 и 0,5 мМ/кг, а цистафос — 1; 2; 3 и 4 мМ/кг. Результаты опытов суммированы на рис. 16.

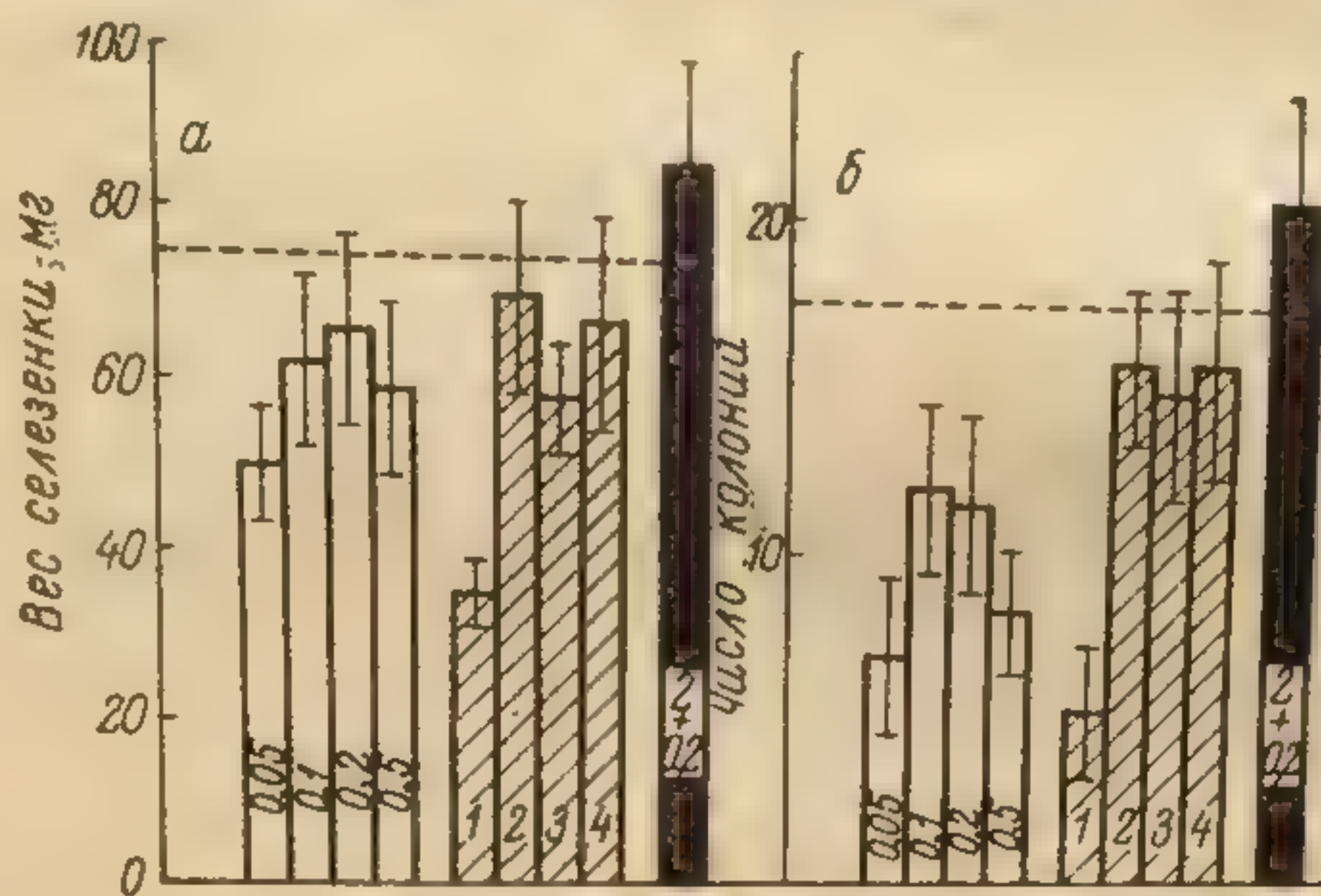


Рис. 16. Вес селезенок (а) и число колоний (б) у беспородных мышей на 10-е сутки после облучения в зависимости от дозы препаратов. (в столбиках указаны дозы препаратов, мМ/кг):
 □ — мексамин; заштрихованная часть — цистафос;
 ■ — мексамин + цистафос, — — — — нижняя линия доверительного интервала.

Из рисунка следует, что увеличение дозы мекс-амина с 0,05 до 0,1 мМ/кг, а цистафоса с 1 до 2 мМ/кг сопровождалось достоверным повышением веса селезенок и количества в них узлов кроветворной ткани. Дальнейшее же увеличение доз обоих препаратов не привело к возрастанию их эффективности по данным показателям. Более того, при повышении дозы мекс-амина до 0,5 мМ/кг наблюдалось даже достоверное уменьшение количества колоний. Только при комбинированном введении мышам цистафоса и мекс-амина в оптимальных защитных дозах как по весу селезенок, так и по количеству образующихся колоний отмечалось дальнейшее увеличение защитного эффекта.

Следовательно, не только у индолилалкиламинов, но и у аминотиолов по рассмотренному показателю имеется определенный потолок противолучевой активности, который нельзя преодолеть простым увеличением их дозы. Дальнейшее увеличение радиозащитного эффекта может быть достигнуто только при совместном введении аминотиолов и индолилалкиламинов. Как упоминалось в гл. 2, феномен насыщения в отношении ами-

Таблица 53

Влияние раздельного и комбинированного применения мексамина и цистафоса на процентное соотношение эндогенных колоний с различным клеточным составом (10-е сутки после облучения)*

Номер группы	Препарат	Число животных	Колонии с различным клеточным составом, %				
			эритроидные	недифференцированные	гранулоцитарные	мегакариоцитарные	смешанные
I	Физиологический раствор (контроль)	10	18,6 ± 8,86	64,3 ± 11,82	5,5 ± 5,9	8,0 ± 5,9	3,6 ± 5,9
II	Мексамин	10	41,65 ± 9,01	25,82 ± 6,49	0	19,2 ± 5,41	13,33 ± 4,9
III	Цистафос	13	37,27 ± 3,07	21,02 ± 2,39	0,66 ± 0,75	19,7 ± 3,40	21,35 ± 2,48
IV	Мексамин + цистафос	12	32,20 ± 3,43	15,54 ± 1,38	1,04 ± 0,63	20,65 ± 3,28	30,57 ± 2,41

* Различия статистически достоверны ($P < 0,02$) между II—IV и III—IV группами для колоний со смешанным составом и между I и II, III, IV группами для колоний, состоящих из недифференцированных клеток.

нотниолов описан в опытах на бактериях [237], изолированных клетках [238] и мышах [234].

При гистологическом исследовании колоний на 10-е сутки после облучения не выявлено существенных различий, связанных с применением мексамина, цистафоса или их комбинации (табл. 53). Во всех трех подопытных группах преобладали очаги кроветворения, состоящие из эритробластов различной степени зрелости (рис. 17, а). В эндогенных колониях в отличие от экзогенных гранулоцитарный тип кроветворения, представленный юными палочкоядерными и зрелыми гранулоцитами (рис. 17, б), встречается крайне редко и то только в селезенках мышей, защищенных цистафосом или его комбинацией с мексamiном. Во всех подопытных группах довольно значительное количество составляли узелки из малодифференцированных клеток (рис. 17, в) типа гемоцитобластов, часто обнаруживали также промиелобласты и миелобласты, поэтому можно предполагать, что эти колонии в последующем дают начало гранулоцитарному типу кроветворения. Это косвенно подтверждается тем, что при гистологическом исследовании на 20-е сутки в слившихся колониях хорошо видны диффузно расположенные более зрелые клеточные элементы гранулоцитарного ростка — юные, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты, а малодифференцированные клетки почти отсутствуют.

Ранее
во колон
защите м
животны
пы живо
лоний. Г
менно у
состоящ
ток (см

Таблица 53

Влияние раздельного и комбинированного применения мексamina и цистафоса на процентное соотношение эндогенных колоний с различным клеточным составом (10-е сутки после облучения)*

Номер группы	Препарат	Число животных	Колонии с различным клеточным составом, %				
			эритроидные	недифференцированные	гранулоцитарные	мегакариоцитарные	смешанные
I	Физиологический раствор (контроль)	10	18,6 ± 8,86	64,3 ± 11,82	5,5 ± 5,9	8,0 ± 5,9	3,6 ± 5,9
II	Мексамин	10	41,65 ± 9,01	25,82 ± 6,49	0	19,2 ± 5,41	13,33 ± 4,9
III	Цистафос	13	37,27 ± 3,07	21,02 ± 2,39	0,66 ± 0,75	19,7 ± 3,40	21,35 ± 2,48
IV	Мексамин + цистафос	12	32,20 ± 3,43	15,54 ± 1,38	1,04 ± 0,63	20,65 ± 3,28	30,57 ± 2,41

* Различия статистически достоверны ($P < 0,02$) между II—IV и III—IV группами для колоний со смешанным составом и между I и II, III, IV группами для колоний, состоящих из недифференцированных клеток.

нотниолов описан в опытах на бактериях [237], изолированных клетках [238] и мышах [234].

При гистологическом исследовании колоний на 10-е сутки после облучения не выявлено существенных различий, связанных с применением мексamina, цистафоса или их комбинации (табл. 53). Во всех трех подопытных группах преобладали очаги кроветворения, состоящие из эритробластов различной степени зрелости (рис. 17, а). В эндогенных колониях в отличие от экзогенных гранулоцитарный тип кроветворения представленными юными палочкоядерными и зрелыми гранулоцитами (рис. 17, б), встречается крайне редко и то только в селезенках мышей, защищенных цистафосом или его комбинацией с мексamiном. Во всех подопытных группах довольно значительное количество составляли узелки из мало-дифференцированных клеток (рис. 17, в) типа гемоцитарных, часто обнаруживали также промиелобласты и миелобласты, поэтому можно предполагать, что эти колонии в последующем дают начало гранулоцитарному типу кроветворения. Это косвенно подтверждается тем, что при гистологическом исследовании на 20-е сутки в слившихся колониях хорошо видны диффузно расположенные более зрелые клеточные элементы гранулоцитарного роста — юные, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты, а малодифференцированные клетки почти отсутствуют.

На 10-е сутки наблюдения колонии мегакариоцитарного кроветворения (рис. 17, *г*) встречались у животных всех групп примерно с одинаковой частотой. В результате слияния отдельных колоний друг с другом возникали очаги смешанного типа (рис. 17, *д*). Гистологически они состояли из эритроидных мегакариоцитарных и малодифференцированных клеток. Сравнительно редко, главным образом при комбинации обоих препаратов, в них обнаруживались дифференцированные клетки гранулоцитарного ряда.

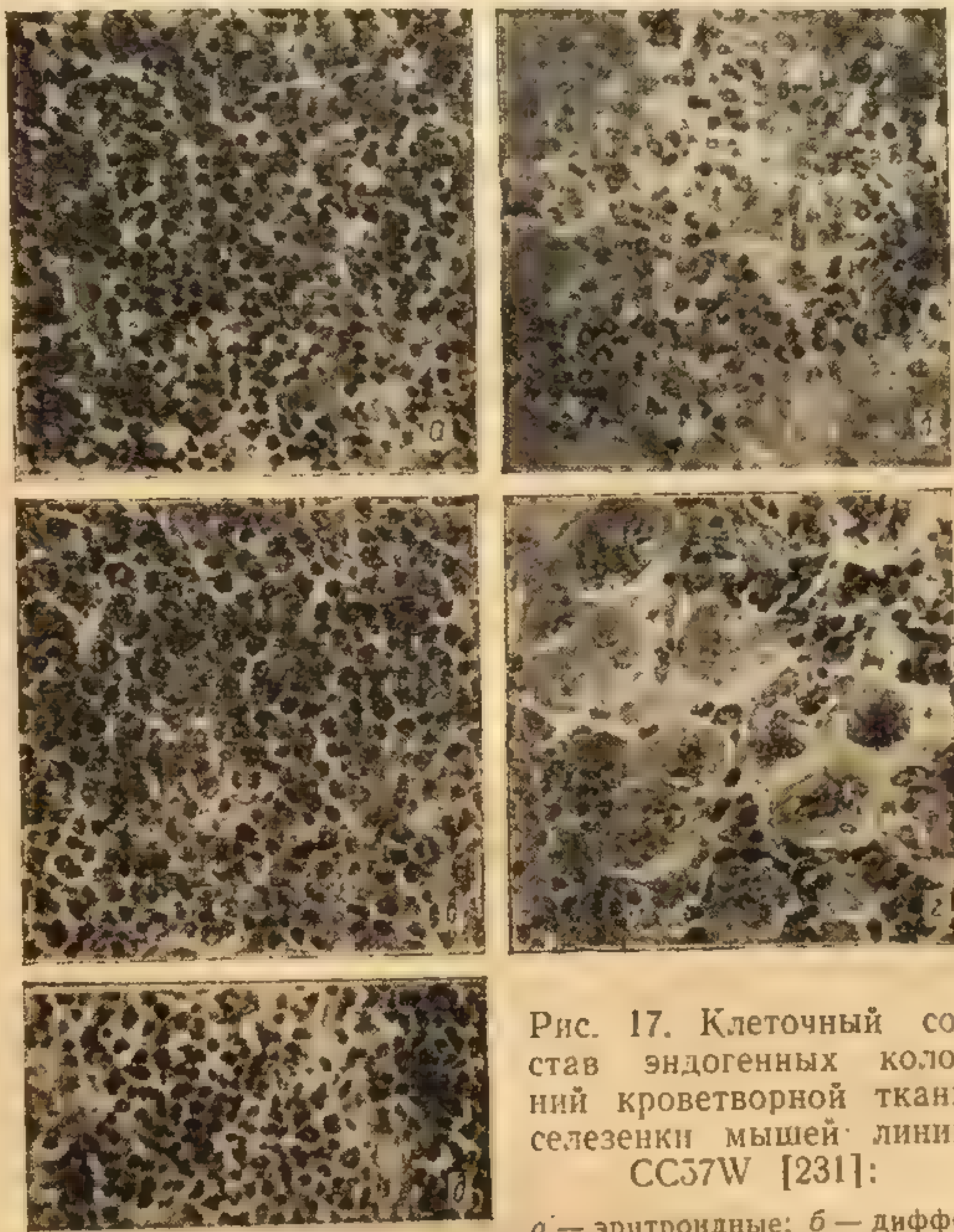


Рис. 17. Клеточный состав эндогенных колоний кроветворной ткани селезенки мышей линии CC57W [231]:

а — эритроидные; *б* — дифференцированные гранулоциты; *в* — малодифференцированные гранулоциты; *г* — мегакариоцитарные; *д* — смешанные.

Ранее упоминалось, что у мышей линии CC57W количество колоний при защите цистафосом было больше, чем при защите мексамином, еще больше при одновременном введении животным обоих веществ. Точно так же отличались эти группы животных и по числу у них в селезенках смешанных колоний. Причем с увеличением количества последних одновременно уменьшалось содержание узелков кроветворной ткани, состоящих из эритроидных и малодифференцированных клеток (см. рис. 15).

ельно редко, главным образом при комбинации обоих препаратов, в них обнаруживались дифференцированные клетки гранулоцитарного ряда.

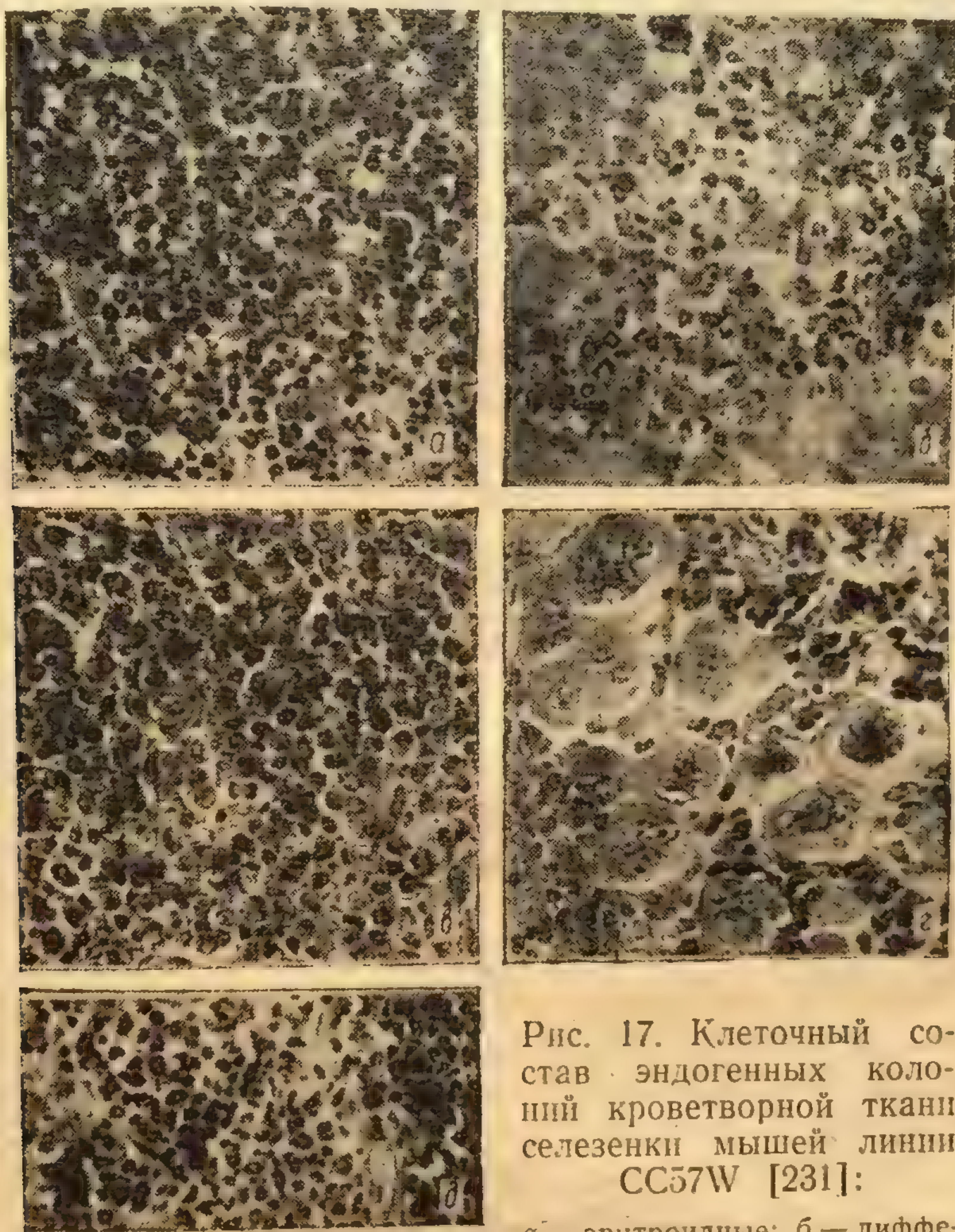


Рис. 17. Клеточный состав эндогенных колоний кроветворной ткани селезенки мышей линии CC57W [231]:

а — эритроидные; б — дифференцированные гранулоцитарные; в — малодифференцированные гранулоцитарные; г — мегакариоцитарные; д — смешанные.

Ранее упоминалось, что у мышей линии CC57W количество колоний при защите цистафосом было больше, чем при защите мексамином, еще больше при одновременном введении животным обоих веществ. Точно так же отличались эти группы мышей.

Однако меньшее количество смешанных колоний в случае применения мексамина должно рассматриваться как свидетельство не качественных, а лишь количественных отличий его защитного действия у линейных мышей. Увеличение относительного числа смешанных колоний и уменьшение эритроидных мы наблюдали и в условиях комбинированного применения веществ, а также при сопоставлении изменений на десятые и пятые сутки после облучения (см. рис. 14). Аналогичные отношения описаны и на примере экзогенных колоний в зависимости от времени после воздействия излучения [239].

Цистафос и мексамин защищают от облучения многие клеточные элементы в том числе и стволовые клетки, но только сохранение этих последних имеет решающее значение для восстановления кроветворной ткани. Поскольку оба соединения защищают одну и ту же исходную клеточную форму, трудно ожидать на основании морфологических показателей различий в их защитном действии. В зависимости от индуктивной среды стволовая клетка дает начало тому или иному типу кроветворения [240]. Что касается возможного индуктивного влияния радиопротекторов, то вопрос об этом пока более чем проблематичен.

Таким образом, рассмотренные в настоящей главе материалы показывают, что индолилалкиламины, как и серусодержащие радиопротекторы, уменьшают степень лучевой деструкции кроветворной ткани. Остающиеся благодаря этому не поврежденные излучением элементы и в первую очередь стволовые клетки являются фондом для восстановления кроветворной ткани. Это в конечном итоге и обеспечивает выживаемость животных. Особенно полная защита кроветворных органов наблюдается при комбинированном применении аминотиолов и индолилалкиламинов.

Очень важным является тот факт, что даже при восстановлении у защищенных животных клеточной массы органов кроветворения их функциональные свойства еще долго остаются пониженными в сравнении с интактными животными.

По морфологическим и некоторым функциональным показателям не обнаруживается существенной разницы в радио-защитном действии этих двух групп веществ. Аминотиолы и индолилалкиламины примерно одинаково уменьшают степень поражения клеток костного мозга, селезенки, тимуса и лимфатических узлов. Нет убедительных данных, свидетельствующих об избирательности в защитном действии какого-либо препарата по отношению к тому или иному органу. При анализе миелограмм, кроме того, выяснилось, что радиопротекторы этих двух классов также в равной мере защищают от поражения миелоидный и эритроидный ростки и лимфоидную ткань. Не было выявлено существенных различий в защитном действии индолилалкиламинов и аминотиолов по отношению к

колониобразующим клеткам. Узелки кроветворной ткани в селезенке при гистологическом исследовании оказались очень сходными у животных, получавших перед облучением мексамин, цистафос или совместно оба соединения.

Однако все изложенное не исключает различий в механизме противолучевого действия этих двух групп радиопротекторов на уровне клетки. Косвенно об этом свидетельствуют опыты с изучением числа эндогенных колоний в селезенке в зависимости от дозы вещества. Когда увеличение доз мексамина или цистафоса при их раздельном применении было уже неэффективным, совместное введение обоих препаратов сопровождалось новым повышением противолучевой активности. Полученные данные могут рассматриваться в качестве косвенного доказательства того, что с помощью соединений двух классов на клеточном уровне реализуются различные механизмы радиозащитного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. London E. C. Berliner Kl. Wochenschr., 23, 523 (1903).
2. Heineke H. Münchener med. Wochenschr., 50, 2090 (1903).
3. Heineke H. Münchener med. Wochenschr., 51, 785 (1904).
4. Bloom M. A. Histopathology of irradiation from external and internal Sources. Ch. 6, 1948, p. 162.
5. Егоров А. П., Бочкарев В. В. Кроветворение и ионизирующая радиация. М., Медгиз, 1954.
6. Кирпичникова Б. С. и др. «Ж. общ. биол.», 17, 5, 340 (1956).
7. Краевский Н. А. Очерки патологической анатомии лучевой болезни. М., Медгиз, 1957.
8. Лаптева-Попова М. С. «Мед. радиология», 3, 2, 51 (1958).
9. Jacobson E. O. В кн. «Радиобиология». Перев. с англ. Под ред. А. Холлендера. М., Медгиз, 1960, стр. 251.
10. Зарецкая Ю. М. Лимфондные органы в лучевой патологии. М., Медгиз, 1961.
11. Раушенбах М. О., Чертков И. Л. Патогенетическое обоснование гемо- и миелотерапии острой лучевой болезни. М., «Медицина», 1965.
12. Груздев Г. П. Проблема поражения кроветворной ткани при острой лучевой патологии. М., «Медицина», 1968.
13. Bergonie J., Tribondeau L. Compt. rend. Acad. Sci., Paris, 143, 983 (1906).
14. Горизонтов П. Д. В кн. «Патологическая физиология острой лучевой болезни». М., Медгиз, 1958, стр. 5.
15. Горизонтов П. Д. В кн. «Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни». М., Медгиз, 1960, стр. 5.
16. Граевский Э. Я. В кн. «Первичные и начальные процессы биологического действия радиации». М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 177.
17. Каляева Т. В. и др. В кн. «Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни». М., Медгиз, 1960, стр. 14.
18. Elkind M. M. In: «Radiation responses of mammalian cells. Fundamental aspects of radiosensitivity Brookhaven Symposia in Biology», 14, 220 (1961).
19. Стрелин Г. С. «Мед. радиология», 1, 1, 27 (1956).
20. Стрелин Г. С. «Мед. радиология», 5, 2, 77 (1960).
21. Стрелин Г. С. «Мед. радиология», 2, 30 (1962).
22. Стрелин Г. С., Пильщик Е. М. В кн. «Вопросы радиобиологии». (Тр. Центр. н.-и. рентгенол. радиол. ин-та МЗ СССР), Т. 3. Л., 1960, стр. 188.

- 22а. Ярмоненко С. П. Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
23. Betz H., Fruhling Z. Compt. rend. Soc. Biol., Paris, 144, 1013 (1950).
24. Bacq Z. M. et al. Arch. internat. pharmacodyn., 94, No. 1, 93 (1953).
25. Maisin H. В кн. «Вопросы радиобиологии». Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1956, стр. 482.
26. Hartweg H. Strahlentherapie, 102, No. 1, 65, (1957).
27. Bacq Z. M. В кн. «Вопросы радиобиологии». Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1956, стр. 490.
28. Cronkite E. T. et al. Proc. Soc. Exptl Biol., 76, 396 (1951).
29. Rosenthal R. L. et al. Amer. J. Physiol., 166, 15 (1951).
30. Van Lancker V. Compt. Rend. Soc. Biol., 147, 23, 2057 (1954).
31. Van Lancker V. J. Nat. Cancer Inst., 18, 3, 407.
32. Hartweg H. Strahlentherapie, 102, 2, 305 (1957).
33. Hartweg H. Strahlentherapie, 103, 4, 559 (1957).
34. Maqsood M., Ashikawa J. K. Internat. J. Radiation. Biol., 4, 5, 521 (1962).
35. Praslicka M. Internat. J. Radiation Biol., 4, 6, 567 (1962).
36. Граевский Э. Я. В кн. «Основы радиационной биологии». М., «Наука», 1964, стр. 283.
37. Devik F. M. Brit. J. Radiol., 25, 297, 481 (1952).
38. Devik F. M. Brit. J. Radiol., 27, 463, 320 (1954).
39. Devik F. M., Lothe F. Acta radiol., 44, 3, 243 (1955).
40. Gerebzoft M. A., Bacq Z. M. Experientia, 10, 8, 341 (1954).
41. Urso P. et al. Blood., 13, 665 (1958).
42. La Grutta C. et al. Radiol. prat., 9, 4, 403 (1959).
43. Maisin I. R., Doherty D. G. Federat. Proc., 19, 356 (1960).
44. Maisin I. R., Doherty D. G. Radiation Res., 19, 3, 474 (1963).
45. Jacobson L. O. В кн. «Радиобиология». Перев. с англ. Под ред. А. Холлендера. М., Медгиз, 1960, стр. 251.
46. Kono A. Nippon acta radiol., 20, 7, 1574 (1960).
47. De Base A., Bose S. Acta radiol., 56, 5, 393 (1961).
48. Karpfel Z. et al. Folia biol. Ceskosl., 8, 3, 152 (1962).
49. Граевский Э. Я. В кн. «Сессия Академии наук СССР по мирному использованию атомной энергии». 1—5 июля 1955 года. (Заседания отделения биологических наук.) М., Изд-во АН СССР, 1955, стр. 35.
50. Граевский Э. Я. «Ж. общ. биол.», 24, 182 (1963).
51. Баракина Н. Ф. «Докл. АН СССР», 114, 2, 285 (1957).
52. Баракина Н. Ф. В кн. «Тр. ин-та морфологии животных им. А. Н. Северцова». Т. 24. М., 1959, стр. 38.
53. Баракина Н. Ф., Янушевская М. И. «Радиобиология», 4, 2, 226 (1964).
54. Красных И. Г. и др. «Мед. радиология», 5, 4, 35 (1960).
55. Иванов И. И. и др. В кн. «Материал научной конференции по проблеме лучевая болезнь. 27—29 марта 1957 года». Т. 116. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1960, стр. 216.
56. Смирнов А. Д. «Цитология», 3, 710 (1961).
57. Смирнов А. Д. В кн. «Механизмы защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений». Л., ВМА им. Кирова. Т. 141, 1962, стр. 78.
58. Джаракьян Т. К. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 162.
59. Хуссар Ю. П. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 105.
60. Рукавишников Ю. М. «Радиобиология», 3, 4, 612 (1963).
61. Savage A. M. Radiation Res., 23, No. 2, 180 (1964).
62. Диковенко Е. А. В кн. «Тезисы докладов VI межинститутской конференции по проблеме. Вопросы радиационной иммунологии и микробиологии». М., Ин-т эпидемиол. и микробиол. им. Н. Ф. Гамалеи, 1967, стр. 86.

63. Сондак В. А. и др. «Радиобиология», 3, 4, 587 (1963).
64. Рогачева С. А. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 269.
65. Семенов Л. Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. М.—Л., «Медицина», 1967.
66. Мозжухин А. С. и др. «Радиобиология», 5, 4, 621 (1965).
67. Махалова О. К. и др. «Радиобиология», 6, 6, 883 (1966).
68. Петрова А. С., Семенов Л. Ф. В кн. «Тезисы докладов научной конференции по проблеме «Восстановительные процессы при лучевой болезни» Л., Ин-т эпидемиол. и микробиол. им. Н. Ф. Гамалеи, 1960, стр. 52.
69. Van Lancker J. L. *Federat. Proc.*, 21, № 2, 423 (1962).
70. Шмакова Н. Л., Ярмоненко С. П. «Радиобиология», 3, 3, 453 (1963).
71. Chapman W. H., Cronkite F. P. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 75, 318 (1950).
72. Rugh B., Cligston H. *Radiation Res.*, 1, 2, 437 (1954).
73. Бак З. В кн. «Материалы Международной конференции по мирному использованию атомной энергии. Женева, 1955». М., Т. 11, стр. 406.
74. Catsch A., Langendorff H. *Naturwissenschaften*, 43, 281 (1956).
75. Catsh A. In: «Advances in Radiobiology». Edinburgh, Oliver and Boyd.
76. Антипенко Е. Н. В кн. «Механизмы защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1962, стр. 71.
77. Александров С. Н., Галковская К. Ф. «Докл. АН СССР», 1, 215 (1963).
78. Ярмоненко С. П. «Мед. радиология», 8, 6, 32 (1963).
79. Ярмоненко С. П. «Вестн. Акад. мед. наук СССР», 7, 66 (1964).
80. Саксонов П. П. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 211.
81. Антипенко Е. Н., Берлин Л. Б. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 214.
82. Смирнов А. Л., Берлин Л. Б. В кн. «Тезисы докладов IV научной конференции по проблеме восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». Л., ИЭМ, АМН СССР, ЦНИРПИ МЗ СССР, 1957, стр. 88.
83. Bose A. et al. *Acta radiol. (Therapy, physics, biology)*. New Series, 2, 2, 109 (1964).
84. Ярмоненко С. П. и др. «Докл. АН СССР», 162, 1, 205 (1965).
85. Ярмоненко С. П. и др. «Радиобиология», 5, 6, 899 (1965).
86. Кузин А. М. Радиационная биохимия. М., Изд-во АН СССР, 1962.
87. Романцев Е. Ф. и др. Ранние радиационно-биохимические реакции. М., Атомиздат, 1966.
88. Gros Ch. et al. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 236, No. 20, 2010 (1953).
89. Goutier R. *Arch. Internat. Physiol. Biochim.*, 67, No. 1, 15 (1959).
90. Milic D., Nosek J. *Lek ces*, 97, 208 (1958).
91. Миллих Д., Носек Я. «Мед. радиология», 5, 2, 31 (1960).
92. Costachel O. et al. *Studii. siceretari endocrinol. Acad. RPR.*, 3, 21 (1960).
93. Simons H. A. B., Davis E. M. *International J. Radiation Biology*, 10, 4, 343 (1966).
94. Владимиров В. Г. В кн. «Тезисы докладов научн. конференции по проблеме восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни, посвященной 70-летию ИЭМ». Л., АМН СССР, ИЭМ, 1960, стр. 15.
95. Владимиров В. Г. «Вопр. мед. химии», 6, 5, 501 (1960).
96. Владимиров В. Г. «Цитология», 3, 5, 560 (1961).
97. Владимиров В. Г. Диссертация. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1963.
98. Мейсель М. Н. и др. «Докл. АН СССР», 81, 6 (1951).
99. Мейсель М. Н., Сондак В. А. «Докл. АН СССР», 165, 1221 (1955).

100. Мейсель М. Н., Сондак В. А. «Биофизика», 1, 3 262 (1956).
101. Иванов И. И. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 96.
102. Sahasrabudhe M. B. In: «Proc. 2-nd UN Internat. Conf. on Peaceful uses of Atomic Energy. Geneva, 1958». V. 23, UN, 1959, p. 94.
103. Limperos G., Mosher W. A. Amer. J. Roentgenol., 63, 691 (1950).
104. Исупова Л. С., Балабуха В. С. «Мед. радиология», 6, 8, 36 (1961).
105. Исупова Л. С., Балабуха В. С. «Радиобиология», 3, 2, 256 (1963).
106. Стрелков Р. Б., Семенов Л. Ф. «Радиобиология», 6, 4, 578 (1966).
107. Pozza F., Verga G. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 36, 20, 1120 (1960).
108. Городецкий А. А., Барабой В. А. «Физиол. ж. АН УССР», 9, 2 (1963).
109. Городецкий А. А., Барабой В. А. Противолучевое свойство галлатов. Киев, Изд-во АН УССР, 1963.
110. Parizek J. et al. Nature, 182, 721 (1958).
111. Паржизек И. и др. «Мед. радиология», 5, 3, 31 (1960).
112. Жуланова З. И., Романцев Е. Ф. «Мед. радиология», 5, 3 39 (1960).
113. Федорова Т. А. и др. «Мед. радиология», 5, 3, 42 (1960).
114. Косяков К. С. и др. «Мед. радиология», 7, 3, 31 (1962).
115. Косяков К. С. и др. В кн. «Материалы научной конференции по проблеме лучевая болезнь 10—13 октября 1960 г.». Т. 150. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1963, стр. 55.
116. Горизонтов П. Д. и др. «Радиобиология», 3, 4, 514 (1963).
117. Терещенко О. Я., Скурихина М. М. «Радиобиология», 5, 5 761 (1965).
118. Терещенко О. Я., Тараканова М. П. «Радиобиология», 8, 6, 863 (1965).
119. Drapevsky D. et al. Collection of the Czechoslovac. Chemical communications, 29, 10, 2535 (1964).
120. Голубенцев Д. А. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 71.
121. Терещенко О. Я. «Радиобиология», 7, 1, 67 (1967).
122. Романцев Е. Ф., Жуланова З. И. «Мед. радиология», 6, 1, 49 (1961).
123. Давыдова С. А. и др. «Радиобиология», 6, 1, 93 (1966).
124. Fellas V., et al. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 87, 1, 231 (1954).
125. Douglass C. D., Day P. L. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 89, 4, 307 (1955).
126. Weymonth P. P. Radiation Res., 8, 4, 307 (1958).
127. Либинзон Р. Е. «Биохимия», 24, 4, 679 (1959).
128. Aldridge W. G. et al. Radiation Res., 12, 1, 49 (1960).
129. Kowlessar O. D. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 43, 1, 240 (1953).
130. Kowlessar O. D. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 52, 2, 362 (1954).
131. Kowlessar O. D. Arch. Biochem. and Biophys., 54, 2, 355 (1954).
132. Кирова И. И. В кн. «Тезисы докл. научной конференции по проблеме «Ранние механизмы лучевых поражений». Харьков, 1958, стр. 31.
133. Правдина К. И. «Лабор. дело», 1, 27 (1960).
134. Okada S. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 70, 2, 469 (1957).
135. Либикова Н. И. «Радиобиология», 6, 2, 166 (1966).
136. Либикова Н. И. «Радиобиология», 6, 4, 583 (1966).
137. Владимиров В. Г., Голубенцев Д. А. «Вопр. мед. химии», 14, 4, 361 (1968).
138. Potter R. L., Bethel F. N. Federat. Proc., 11, 270 (1952).
139. Maxwell E., Aschwell G. Arch. Biochem. and Biophys., 43, 389 (1953).
140. Van Bekkum D. W. et al. Trans. Faraday Soc., 49, 329 (1953).
141. Van Bekkum D. W., Vos O. J. Exptl Pathol., 36, 432 (1955).
142. Van Bekkum D. W. В кн. «Ионизирующие излучения и клеточный

- метаболизм». Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1958, стр. 104.
143. Мытарева Л. В. «Мед. радиология», 1, № 1 (1956).
 144. Мытарева Л. В. В кн. «Фосфорилирование и функция». М.—Л., Изд-во АН СССР, 1960, стр. 137.
 145. Голубенцев Д. А. «Вопр. мед. химии», 7, 1, 28 (1961).
 146. Maass H., Adler H. H. *Strahlentherapie*, 116, 3, 435 (1961).
 147. Голубенцев Д. А. В кн. «Труды ВМА им. С. М. Кирова». Т. 141. Л., 1962, стр. 147.
 148. Владимиров В. Г. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», № 11, 55 (1962).
 149. Владимиров В. Г. В кн. «Труды ВМА им. С. М. Кирова». Т. 141. Л., 1962, стр. 154.
 150. Голубенцев Д. А., Владимиров В. Г. В кн. «Тезисы докладов научной конференции по проблеме «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни». Л., ИЭМ АМН СССР, ЦНИРРИ МЗ СССР, 1963, стр. 26.
 151. Джаракьян Т. К. и др. «Радиобиология», 5, 3, 415 (1965).
 152. Кузин А. М., Будилова Е. В. «Докл. АН СССР», 120, 2 (1958).
 153. Sullivan M., Du Bois K. *Radiation Res.*, 3, 2, 202 (1955).
 154. Heitbrink B. E. et al. *Federat Proc.*, 19, 1, 356 (1960).
 155. Hagen U. In: «Advances in Radiobiology». Edinburgh, Oliver and Boyd, 1957, p. 187.
 156. Hagen U. et al. *Strahlentherapie*, 107, 3, 426 (1958).
 157. Граевская Б. М. В кн. «Действие ионизирующих излучений на растительный и животный организм». М., «Наука», 1965, стр. 94.
 158. Dekleva-Likar A. *Radiation Res.*, 18, 2, 133 (1963).
 159. Белавина Л. П. и др. «Радиобиология», 6, 5, 724 (1966).
 160. Streffer Ch. et al. *Strahlentherapie*, 130, 1, 146 (1966).
 161. Романцев Е. Ф. «Радиобиология», 7, 5, 689 (1967).
 162. Chivremont S., Chivremont M. *Compt. rend. Soc. biol.*, 147, 1—2, 164 (1953).
 163. Жуланова З. И., Романцев Е. Ф. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 312.
 164. Романцев Е. Ф. «Информ. бюл. «Радиобиология», № 9, 72 (1966).
 165. Зильбер Ю. Д. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 90.
 166. Honjo I. et al. *Nature*, 197, 914 (1963).
 167. Billen D., La Salle M. In: «Fundamental and Clinical Aspects of Radiation Protection and Recovery Oak-Ridge Natl. Laborat.», 1962, p. 5, 70.
 168. Романцев Е. Ф., Халиков С. К. «Радиобиология», 6, 2, 268 (1966).
 169. Романцев Е. Ф., Халиков С. К. «Радиобиология», 7, 1, 127 (1967).
 170. Филлипович И. В., Романцев Е. Ф. «Радиобиология», 8, 6, 800 (1968).
 171. Zins G. et al. *University of Chicago U. S. Air Force Radiation Laboratory Quarterly Report*. No. 31, 111; No. 32, 14 (1959).
 172. Goutier R. et al. *Arch. internat. physiol. and bioch.*, 71, 130 (1963).
 173. Шредер Е., Магдон Е. В кн. «Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию основания института». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968, стр. 122.
 174. Zins G. R. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, No. 1, 8 (1959).
 175. Bacq Z. M. et al. *Ann. Ins. Super. Sanita.*, 1, 9, 10, 639 (1965).
 176. Бак З. В кн. «2-й Международный симпозиум по начальным процессам при действии ионизирующей радиации на клетку». Москва — Ереван, 1968, стр. 24.
 177. Zins G. R. et al. *Radiation Res.*, 11, 3, 479 (1959).
 178. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1968, стр. 149.
 179. Langendorff H., Hagen U. *Strahlentherapie*, 117, 3, 321 (1962).
 180. Hagen U., Flemming H. *Naturwissenschaften*, 50, 7, 303 (1963).
 181. Langendorff H., Schilata K. *Strahlentherapie*, 127, 1, 133 (1965).

182. Westphal F., Hagen U. *Strahlentherapie*, 132, 2, 254 (1967).
183. Красных И. Г. и др. «Радиобиология», 22, 2, 248 (1962).
184. Лебкова Н. П., Шевченко А. Н. «Радиобиология», 3, 2, 265 (1963).
185. Лебкова Н. П. и др. В кн. «Тезисы докладов на конференции «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., МЗ СССР, 1962, стр. 51.
186. Лебкова Н. П. «Радиобиология», 6, 1, 105 (1966).
187. Melching H. J. *Strahlentherapie*, 127, 2, 268 (1965).
188. Koch R., Beisinghoff G. *Strahlentherapie*, 130, 2, 296 (1966).
189. Koch R., Seiter I. *Strahlentherapie*, 124, 1, 99 (1964).
190. Голубенцев Д. А. и др. В кн. «Материалы конференции «Восстановительные и компенсаторные процессы при поражении ионизирующей радиацией». М., АМН СССР, 1966, стр. 64.
191. Антипенко Е. Н. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 18.
192. Жерёбченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 6, 8, 27 (1961).
193. Диковенко Е. Н. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Сухуми, Изд-во Алашара, 1967, стр. 97.
194. Weiss L., *International J. Radiation Biology*, 3, 3, 285 (1961).
195. Petersen D. F., Du Bois K. P. *Amer. J. Physiol.*, 181, 3, 513 (1950).
196. Семенов Л. Ф. В кн. «Материалы научной сессии, посвященной 50-летию основания института». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968, стр. 156.
197. Романцев Е. Ф. Радиация и химическая защита. М., Атомиздат, 1968.
198. Сашков А. М., Короткова В. П. «Радиобиология», 3, 2, 281 (1963).
199. Пустовалов Ю. И. В кн. «Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию основания института». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968, стр. 143.
200. Makinodan T. et al. *J. Immunol.*, 79, 281 (1957).
201. Калугин Ю. Л. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 108.
202. Пустовалов Ю. И. В кн. «Вопросы экспериментальной и клинической рентгено-радиологии». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1966, стр. 14.
203. Киселев П. Н., Карпова Е. В. «Мед. радиология», 1, 2, 23 (1956).
204. Желудов В. И. В кн. «Вопросы экспериментальной и клинической рентгено-радиологии». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1967, стр. 16.
205. Smith W. W. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, No. 3, 778 (1963).
206. Пустовалов Ю. И., Желудов В. И. В кн. «Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию основания института». Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968, стр. 142.
207. Пустовалов Ю. И., Желудов В. И. «Радиобиология», 8, 6, 876 (1968).
208. Till J. E., McCulloch E. A. *Radiation Res.*, 14, 213 (1961).
209. Hanks G. E. *Nature*, 203, 4952, 1393 (1964).
210. Robinson C. V. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 119, 1, 222 (1965).
211. Gidali J. et al. In: *Studies biophysica. Radiobiological Symposium and Fifth Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology*. September 4—8, 1967, p. 54.
212. Smith W. W. et al. *Radiation Res.*, 27, 3, 369 (1966).
213. Smith W. W. et al. *Radiation Res.*, 27, 4, 710 (1966).
214. Hanks G. E., Ainsworth E. J. *Radiation Res.*, 31, 3, 601 (1967).
215. Hanks G. K., Ainsworth E. J. *Radiation Res.*, 32, 3, 367 (1967).
216. Дуплищева А. П., Соболев С. М. В кн. «Тезисы докладов VI межинститутской конференции «Вопросы радиационной иммунологии и микробиологии». М., Ин-т эпидемиол. и микробиол. им. Н. Ф. Гамалеи, 1967, стр. 80.
- 216а. Чертков К. С. и др. «Антибиотики», № 11, 1026 (1969).
217. Juraskova V., Drasil V. In *Studies biophysica. Radiobiological*

Symposium and Fifth Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 1967, p. 93.

218. Till J. E. Mc Culloch E. A. Radiation Res., 18, 1, 96 (1963).
219. Парибок В. П., Переверзев А. Е. «Цитология», 9, 12, 1503 (1967).
220. Hawkins N. V., Bruce W. R. Radiation Res., 31, 3, 663 (1967).
221. Smith W. W. Radiation Res., 27, 3, 363 (1966).
222. Tkadlecek L., Juraskova V. Folia biol. (Ceskosl.), 12, 4, 278 (1966).
223. Tkadlecek L., Juraskova V. In Studies biophysical. Radiobiological Symposium and Fifth Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 1967, p. 223.
224. Duplon J. F., Fuhrer J. Compt. rend. Soc. biol., 160, 6, 1142 (1966).
225. Vacek A., Sugahara T. International J. Radiation Biology, 12, 6, 579 (1967).
226. Петров Р. В. «Радиобиология», 7, 5, 766 (1967).
227. Juraskova V. et al. Folia biol. (Ceskosl.), 10, 381 (1964).
228. Juraskova V., Tkadlecek L. Nature, 206, 4987, 951 (1965).
229. Pons S. et al. In Studies biophysica. Radiobiological Symposium and Fifth Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 1967, p. 181.
230. Зайцева К. К. и др. В кн. «Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию основания института». Л., ЦНИРПИ МЗ СССР, 1968, стр. 163.
231. Зайцева К. К. и др. «Радиобиология», 9, 2, 236 (1969).
- 231a. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 10, 4, 522 (1970).
232. Rorr R. A. et al. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 120, 2, 395 (1965).
233. Brues A. M., Storer A. N. Ann N.Y. Acad. Sci., 114, 557 (1964).
234. Доэрти Д. В кн. «Радиационная защита и восстановление». Перев. с англ. М., Атомиздат, 1964, стр. 49.
235. Ярмоненко С. П., Иванов В. Н. «Радиобиология», 8, 5, 725 (1968).
236. Стрелков Р. Б., Семенов Л. Ф. «Радиобиология», 7, 4, 562 (1967).
237. Холендер А., Степлетон Д. В кн. «Ионизирующие излучения и клеточный метаболизм». Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1958, стр. 154.
238. Гусарева Э. В. и др. «Радиобиология», 8, 5, 721 (1968).
239. Towler J. H. et al. J. Cellular and Compar. Physiol., 7, 67 (1962).
240. Curry J. L. et al. J. Exptl Med., 125, 703 (1967).

ЗАЩИТА С ПОМОЩЬЮ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОПЫТАХ *in vitro*

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Многие вопросы радиозащитного действия веществ изучены в опытах с облучением простейших, бактерий, изолированных клеток высших животных, фагов, ферментов, белков, нуклеиновых кислот, липидов, синтетических полимеров и т. д. Была даже попытка предложить различные модели для первичного отбора противолучевых средств [1—5]. В большинстве этих работ, хорошо освещенных в литературе, использовались серусодержащие соединения. Значительно меньше уделено внимания индолилалкиламинам.

Как было показано в гл. 1, в опытах на животных уже установлена определенная связь между химическим строением и противолучевой активностью индолилалкиламинов, поэтому представляется интересным выяснить, будет ли проявляться та же закономерность и в модельных опытах с использованием веществ этого класса. Данные, полученные с защитой отдельных соединений или изолированных клеток, могут иметь важное значение для уточнения представления о механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов.

ЗАЩИТА ОТДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Эффект защиты от излучения первоначально открыт в исследованиях по радиационной химии. Было установлено, что если в растворе находится два или несколько веществ и одно из них легче вступает в реакции с продуктами радиолиза воды, то оно может защитить другие вещества от воздействия излучения.

Высокая чувствительность к излучению триптофана — одного из наиболее распространенных в растительном и животном организме представителя индольных соединений, известна уже более 40 лет из работы И. П. Мищенко [6]. Им показано, что рентгеновское облучение водных растворов этого вещества сопровождается раскрытием пиррольного кольца. Позже эти данные нашли подтверждение в работах других исследователей [7—15]. При этом одновременно обнаружена высокая чувстви-

тельность к излучению индола, в молекулу которого входит пиррольное кольцо. При облучении триптофана уже определены выходы некоторых продуктов радиолиза в зависимости от концентрации раствора, его pH, присутствия радиозащитных (цистеина) и сенсibilизирующих веществ [14].

Способность индольных соединений взаимодействовать со свободными радикалами Бак и Александер вначале рассматривали в качестве единственного [16—18], а позже дополнительного механизма радиозащитного действия [19—20]. Начало этим представлениям положили опыты с изучением защиты полиметакрилата от лучевой деструкции с помощью большого числа соединений, в том числе и индольных.

Таблица 54

Радиозащитные свойства индола и его производных [17]

Соединение	Защита полимеров, %	Число защищенных мышей *
Индол	48	5
Триптофан	87	Не защищает
Натриевая соль индолилуксусной кислоты	55	»
Триокси-N-метилиндол	54	9
Триптамин	76	10
5-Окситриптамин	64	10

* Всего в каждом опыте использовано по 10 мышей.

Из табл. 54 хорошо видно, что индол и его производные уменьшают лучевую деструкцию полимера. Однако, вопреки утверждению авторов, нет достаточных оснований говорить о наличии корреляции между защитой *in vivo* и *in vitro*. Об этом свидетельствует, например, уже тот факт, что триптофан лучше других соединений предотвращает изменения полимеров, но совершенно не уменьшает гибели облученных мышей. Этой моделью воспользовались и другие исследователи [3], причем было установлено, что мексамин даже превосходил по защитной активности такие серусодержащие вещества, как цистеин, цистамин и особенно N,N'-тетраметилцистамин.

В исследованиях с использованием различных других модельных систем в случае применения индольных соединений наблюдали как наличие, так и отсутствие защитного действия. Видимо, это зависит от свойств взятого субстрата для облучения и защитного вещества. Приведем несколько примеров. Триптофан, в отличие от метионина, гистидина и глутатиона не уменьшал лучевой инактивации уреазы [21]. В то же время серотонин защищал от действия излучения каталазу [22]. Триптофан и триптамин несколько слабее, а серотонин, так же

как и цистеин, защищали от излучения раствор сывороточного альбумина [23]. Эти три индольных соединения очень слабо предотвращали желатинирование поливинилпирролидона, вызванное облучением, хотя фенерган, коллоидная сера, цистамин, цистеамин, L-цистин, L-цистеин показали высокую активность.

Применив модель жидкого сцинтиллятора, приготовленного на основе диоксана, для исследования отвода энергии возбуждения с помощью радиопротекторов, А. Н. Писаревский и др. [25] нашли, что мексамин, подобно АЭТ и β -меркаптопропиламину, обладает свойством тушения. Но при тех же условиях опыта у серотонина не выявлено тушащего действия. В связи с этим малоубедительным является вывод этих авторов о том, что отвод энергии возбуждения на защитное вещество играет важную роль в механизме противолучевой активности радиопротекторов у животных.

Резко отличающиеся по противолучевой активности триптофан и мексамин примерно одинаково влияли на фотохимическую люминесценцию растворов сывороточного альбумина [26]. Причем оба они в этом уступали серотонину и еще в большей мере целой группе серусодержащих радиопротекторов и практически неэффективному в радиозащитном отношении пропилгаллату.

Бринкман и др. [27, 28] изучали способность ряда веществ защищать от деполимеризации мукополисахариды крысиной кожи или синовиальной жидкости. На этих моделях серотонин даже превосходил по эффективности АЭТ и цистамин. Серотонин, наравне с цистеамином, защищает билирубин от окисления, вызванного рентгеновским облучением [29]. Но таким же защитным действием на этой модели обладали и неэффективные в опытах на животных аскорбиновая кислота и цистин. Интересно, что серотонин убыстряет исчезновение свободных радикалов, появляющихся в сетчатой оболочке глаза при воздействии на нее света [30].

Берихейм и др. [31] показали способность ряда аминов предотвращать накопление перекисей, возникающих в гомогенате костного мозга крыс в процессе инкубации. Эффективность изученных соединений увеличивалась в ряду: адреналин > триптамин > буфотенин > серотонин. Казалось бы, что эти данные могут служить подтверждением роли антиоксидантных свойств упомянутых веществ в механизме их радиозащитного действия. Однако убедительность доводов теряется в связи с наличием выраженной антиоксидантной активности у буфотенина, который, как упоминалось в гл. 1, не влияет на исход лучевого поражения у животных.

В наших опытах изучалась способность ряда индольных соединений в зависимости от их химического строения предотвращать изменения, вызванные излучением ультрафиолетового

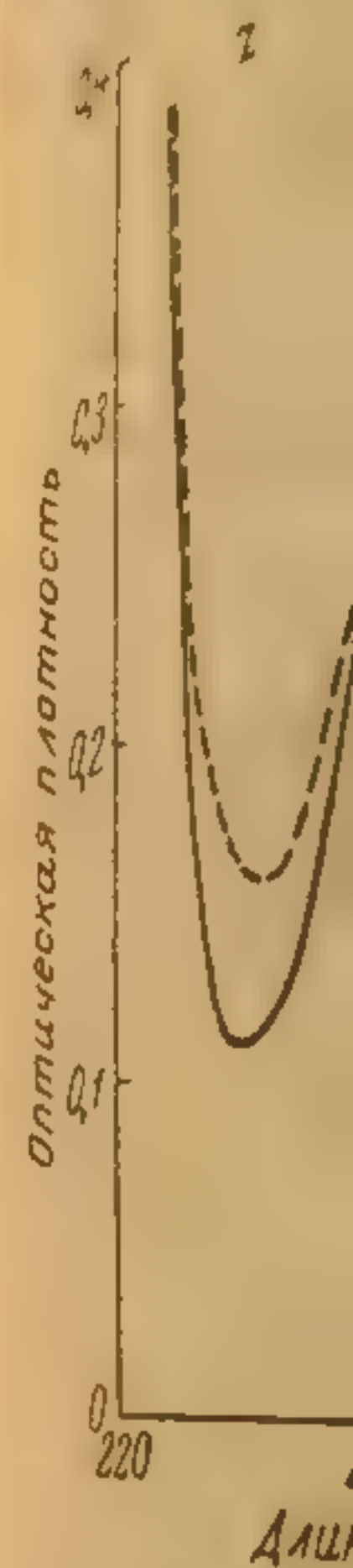


Рис. 18. Влияние ультрафиолетового излучения на оптическую плотность водного раствора. 1 — спектр исходного раствора.

на. В проведенных опытах изменения оптической плотности долилалкановых эмульсий даже сравнительно высокие от 5-амино-2-метил-1-пропанола-1-тиоэстера (максимума поглощения в области 220-230 микрон) за пределами видимой области спектра. Уменьшение оптической плотности при облучении при температуре 37°C в этом случае объясняется тем, что ультрафиолетовое излучение разрушает водородные связи в молекулах долилалкановых эмульсий. 9 п. г. Жеребченко

спектра, водного раствора 5-аминометилурацила [32]. Оптическая плотность этого вещества, как это описано и в отношении самого урацила [33—36], может значительно изменяться после облучения.

В качестве средств защиты были использованы индол, индолилалкиламины с различным положением заместителей и индолилалкановые кислоты. Для сравнения изучены также защитные свойства некоторых меркаптосоединений и гистами-

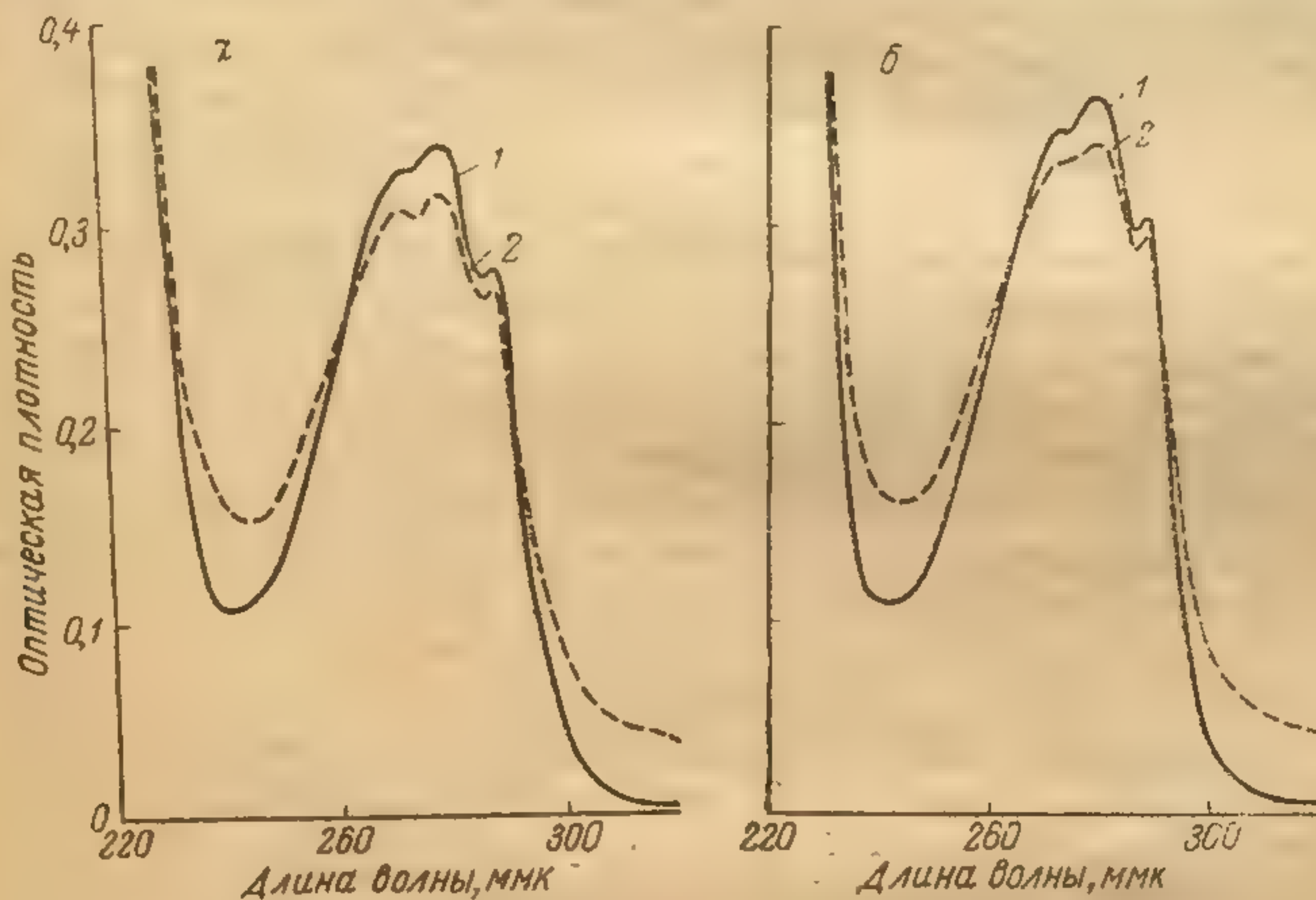


Рис. 18. Влияние рентгеновского облучения на спектр поглощения водного раствора триптамина (а) и α -метилтриптамина (б) [32]: 1 — спектр исходного; 2 — спектр облученного раствора (концентрация раствора $5 \cdot 10^{-5} M$).

на. В проведенном исследовании обнаружены существенные изменения оптической плотности водных растворов индола, индолилалкановых кислот и индолилалкиламинов под влиянием даже сравнительно небольшой дозы облучения (10 кр). В отличие от 5-аминометилурацила уменьшение поглощения в области максимума у индольных соединений было выражено в меньшей степени. Для них характерно увеличение поглощения за пределами полосы как в области коротких, так и более длинных волн (рис. 18).

Уменьшение оптической плотности менее значительно при увеличении концентрации раствора индольных соединений, а также при облучении последнего в замороженном состоянии при температуре жидкого азота. Интенсивность поглощения в этом случае уменьшалась примерно в 10 раз. Все это свидетельствует о ведущем значении реакции вещества с продуктами радиолиза воды.

Обнаруженные изменения спектров, вызванные облучением, были сходными у индола, индолилалкаринов кислот и индолилалкаринов и не зависели от их противолучевой активности в опытах на мышах. Все изученные вещества также независимо от способности защищать мышей от действия излучения предохраняли 5-аминометилурацил от изменений, связанных с облучением. Например, такие неэффективные соединения в опытах на мышах, как α -метилтриптамин, индол, N,N'-диметилтриптамин, предохраняли от распада 5-аминометилурацил не хуже, чем триптамин или его производные с замещенным положением 5 индольного цикла, т. е. амины с наиболее выраженной противолучевой активностью. Таким образом, изменения спектра поглощения, вызванные облучением, и защитные свойства в отношении 5-аминометилурацила мало зависят от химического строения индольных соединений. Это указывает на ведущую роль в рассматриваемых реакциях самого индольного цикла.

По способности защищать 5-аминометилурацил индольные соединения не уступали цистеамину. Кроме последнего, были изучены также унитиол и метиловый эфир S- β -аминоэтилсульфата. В эквимольных концентрациях унитиол защищал от излучения 5-аминометилурацил немного лучше, чем цистеамин, а метиловый эфир S- β -аминоэтилсульфата оказался слабо эффективным. Последнее, видимо, указывает на то, что у серосодержащих соединений основную роль в конкуренции за свободные радикалы играет меркаптогруппа, которая у метилового эфира S- β -аминоэтилсульфата закрыта.

На ведущее значение меркаптогруппы по данным опытов в условиях *in vitro* на примере других соединений еще раньше указывал Флемминг [37]. Изучая защиту от гемолизирующего действия излучения, он установил, что соединения, содержащие только меркаптогруппу, обладали не меньшим защитным действием, чем те, которые дополнительно имели еще аминогруппу. В то же время аланин, α -аминомасляная кислота, этиламин, содержащие только аминогруппу, не уменьшали гемолиза эритроцитов, вызванного облучением.

Подводя итог, следует еще раз обратить внимание на способность индолилалкаринов защищать другие соединения от действия излучения в модельных системах. Этим они обязаны, вероятно, главным образом наличию в их молекуле индольного цикла, который может легко взаимодействовать со свободными радикалами.

При изучении защиты от действия излучения водного раствора 5-аминометилурацила с помощью индолилалкаринов не обнаружено такой зависимости их активности от замещения в индольном цикле или боковой цепи, какая отмечена в опытах *in vivo*. И высокоэффективные в опытах на животных индолилалкариновы с замещенным положением 5 индольного цикла,

и их неэффективные аналоги, имеющие заместители в других положениях, и даже индол и индолилалкановые кислоты почти одинаково защищали 5-аминометилурацил от действия излучения. Выше уже обращалось внимание на то, что и данные, приводимые Александером [16] и Александером и др. [17], полученные с использованием другой модели, но тоже основанной на реакции протектора со свободными радикалами, не позволяют утверждать о корреляции защитного действия индольных соединений в условиях *in vivo* и *in vitro*.

ЗАЩИТА ПРОСТЕЙШИХ, БАКТЕРИЙ И ИЗОЛИРОВАННЫХ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Первое серьезное возражение монистическим представлениям Бака и Александра о механизме действия радиопротекторов было высказано в работе [38], где авторы показали, что гистамин и адреналин проявляют свою противолучевую активность только в условиях целостного организма, но не ослабляют лучевого поражения изолированных тимоцитов крысы. Серусодержащие же соединения защищали от лучевого поражения и изолированные клетки, и целостный организм.

Отсутствие эффекта защиты у гистамина и некоторых катехоламинов на клеточном уровне подтверждено в других исследованиях, выполненных на тимоцитах крысы [39, 40], клетках культуры человеческой почки [41, 42], клетках костного мозга [43]. Аналогичный результат был получен и при использовании серотонина, вначале в опытах на тимоцитах [44], а затем и на клетках культуры человеческой почки [42]. Еще позже отсутствие защитного эффекта другого представителя индолилалкиламинов — мексamina наблюдали при облучении *E. coli*-675 [45] и *Amoeba proteus* [46].

Однако по этому вопросу имеются и совершенно противоположные описанным выше данные, указывающие на наличие защитного эффекта индолилалкиламинов в опытах на изолированных клетках или объектах, на которых исключается возможность проявления сосудистой реакции.

Так, обнаружено, что триптамин и серотонин могут предотвращать гемолиз эритроцитов, вызванный действием рентгеновского облучения [47, 48]. В аэрированной системе серотонин защищал от облучения клетки асцитной опухоли [49]. Это его влияние не проявлялось в бескислородной среде (табл. 55).

В отличие от работы [45] другими авторами [50] выявлена защита с помощью серотонина от излучения и токсического действия иприта в опытах на *E. coli*. Серотонин в этом исследовании даже несколько превосходил по эффективности некоторые серусодержащие вещества — цистеин и гомоцистеин, тиолактон, но значительно уступал цистеамину, глутатиону,

Таблица 55

Защитное действие серотонина при облучении клеток в дозе 400 p асцитной карциномы Эрлиха в аэробных и анаэробных условиях [49]*

Условия опыта	Число изученных анафаз	Количество анафаз с хромосомными aberrациями, %	$M_{\text{дифф}} \pm m$
Воздух			
Серотонин + облучение	600	$48,0 \pm 2,42$	$26,5 \pm 2,70$
Облучение	600	$74,5 \pm 1,48$	
Азот			
Серотонин + облучение	550	$23,2 \pm 1,80$	$2,04 \pm 2,82$
Облучение	400	$25,2 \pm 2,18$	

* Число повторных опытов в каждом случае три.

АЭТ и динитрилу малоновой кислоты. Гистамин и катехоламины не ослабляли действия радиации на *E. coli*. Следует подчеркнуть, что в работе использовались высокие концентрации веществ (до 10^{-2} M).

Положительный результат от применения серотонина наблюдали и при облучении асцитных клеток [51] и клеток культуры тканей [52]. В качестве критерия защиты в последнем случае служили такие хорошо зарекомендовавшие себя в радиобиологических исследованиях показатели, как митотический индекс, число патологических митозов, цитолиз и пикноз ядер. Имеются сообщения о наличии выраженного радиозащитного действия серотонина в опытах на планариях *Dugesia tigripa* [53], проростках бобов [54] и более слабого действия — на проростках ячменя [55].

Кроме того, проведено исследование по защите изолированных клеток (timoцитов) индолилалкиламинами, отличающимися между собой по химическому строению, а также по противолучевой активности в опытах на мышах [56]. В работе использована методика, основанная на способности тимоцитов, поврежденных излучением или другими неблагоприятными факторами, окрашиваться эозином, которая была описана в работе [57]. Суспензию тимоцитов готовили из гомогената тимуса молодых крыс. Пробирки со взвесью тимоцитов облучали в дозе 1300 p в аэробных условиях. В каждой пробе подсчитывались 200 клеток, причем выживаемость их (в процентах) высчитывали по отношению к контрольной необлученной пробе того же опыта.

Средние величины выживаемости тимоцитов, полученные для мексамина и 6-метокситриптамина в 20 опытах, а для δ -индолил-3-бутиламина в 10 опытах, приведены в табл. 56.

Таблица 56

Защита тимоцитов крыс с помощью производных и гомологов триптамина от поражающего действия излучения (1300 p) [56]

Соединение	Выживаемость облученных клеток, %			
	1:4000		1:40 000	
	защищенные	без защиты	защищенные	без защиты
5-Метокситриптамиин	85,3	63,1	75,2	66,4
6-Метокситриптамиин	88,8	63,1	73,5	67,8
σ -Индолил-3-бутиламин	17,5	67,9	80,3	66,7

Из таблицы видно, что в контрольных пробах доля выживших облученных тимоцитов колебалась незначительно — от 63,1 до 67,9%. Высокоэффективный в опытах на мышах мексамин и почти неэффективный 6-метокситриптамиин, хотя и слабо, но оба примерно одинаково увеличивали эозиноустойчивость облученных тимоцитов. С уменьшением концентрации аминов защитное действие их снизилось примерно в одинаковой степени для обоих веществ.

Совершенно неэффективный в опытах на мышах δ -индолил-3-бутиламин в концентрации 1:4000 был токсичным для тимоцитов, о чем можно было судить по увеличению количества клеток, окрашенных эозином. В то же время в большем разведении (1:40 000) этот амин не менее двух первых предотвращал вызванное облучением уменьшение эозиноустойчивости тимоцитов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что защитное действие индолилалкиламинов на клеточном уровне выражено слабо и не зависит от особенностей химического строения соединений.

Большое число исследований, в которых установлено наличие защиты от излучения изолированных клеток с помощью индолилалкиламинов, исключает возможность случайной ошибки. И все же из этого нельзя делать вывод о том, что в целостном организме защите на клеточном уровне при использовании данной группы веществ принадлежит важная роль. Для подтверждения высказанного положения приведем результаты работы [58]. В ней установлено, что предварительным введением крысам бромлизергиновой кислоты (БОЛ-148) не устраняется подъем содержания серотонина в селезенке, связанный с применением этого вещества, хотя его защитный эффект в указанных условиях опыта полностью снимается.

Кроме того, выяснилось, что в селезенке резерпинизированных крыс повышение концентрации серотонина после его введения было в шесть раз меньшим, чем у животных, которые резерпин не получали. И несмотря на это, последний не оказывался отрицательно на радиозащитном эффекте серотонина.

В дополнение к изложенному следует обратить внимание еще на одно обстоятельство, имеющее отношение к обсуждаемому вопросу. Напомним, что в большинстве исследований, выполненных на изолированных клетках, при использовании эквимоллярных концентраций серотонина по защитному действию уступал аминотиолам. Но в опытах на животных по эффективности эти два класса веществ мало отличаются между собой. Причем самое главное состоит в том, что защитный эффект индолилалкиламинов у мышей достигается уже при дозе 0,1 мМ/кг, а аминотиолов, например цистеамин, только при дозе в 20 раз большей — 2,0 мМ/кг. Если также учесть избирательное более высокое накопление аминотиолов в кровеносных органах, то можно предположить, что различия в концентрациях в действительности достигают еще больших величин.

Следовательно, имеется много доказательств отсутствия корреляции между уровнем индолилалкиламинов и состоянием радиочувствительности тканей. Это, естественно, делает маловероятным допущение о защитном действии рассматриваемой группы веществ в условиях целостного организма непосредственно на клеточном уровне.

Разумеется, все изложенное служит одновременно и одним из наиболее важных возражений против предположения о значении в радиозащитном эффекте индолилалкиламинов их способности взаимодействовать со свободными радикалами при облучении животных. Сказанное в равной мере относится и к гипотезе, объясняющей защитный эффект серотонина его свойством образовывать комплексы с металлами ферментов [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев А. И. В кн. «Сборник рефератов по радиационной медицине». Т. IV. М., Медгиз, 1961, стр. 189.
2. Журавлев А. И. В кн. «Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений». М., МОИП, 1960, стр. 24.
3. Рачинский Ф. Ю. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 233.
4. Какушкина М. Л., Кудряшов Ю. Б. «Радиобиология», 6, 4, 587 (1966).
5. Кудряшов Ю. Б. и др. В кн. «Защита и восстановление при радиационных повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 253.
6. Мищенко И. П. «Ж. экспериментальной биологии и медицины», 6, 17, 438 (1927).
7. Хенох М. А. «ЖОХ», № 11, 776 (1941).

8. Хенох М. А., Лапинская Е. М. «Докл. АН СССР», 102, 933 (1955).
9. Хенох М. А., Лапинская Е. М. «Докл. АН СССР», 110, 125 (1956).
10. Хенох М. А., Лапинская Е. М. В кн. «Труды I Всесоюзного совещания по радиационной химии». М., Изд-во АН СССР, 1958, стр. 182.
11. Allsopp C. B., Wilson J. J. *chim. phys. et phys. chim. biol.*, 48, 3—4 195 (1951).
12. Allsopp C. B. *Brit. J. Radiol.*, 24, 284, 413 (1951).
13. Allsopp C. B., Wilson J. *Disc. Faraday Soc.*, 12, 299 (1952).
14. Дуженкова И. А. «Радиобиология», 2, 5, 662 (1962).
15. Korgaonkar K. S., Donde R. B. *International J. Radiation Biology*, 5, 1, 67 (1962).
16. Alexander P. *Brit. J. Radiol.*, 26, 308, 413 (1953).
17. Alexander P. et al. *Radiation Res.*, 2, 4, 392 (1955).
18. Alexander P. In: *Radiobiology*. Butterworth Scient. London, 1961, p. 129.
19. Бак З., Александер П. Основы радиобиологии. Перев. с англ. М., Изд-во иностр. лит., 1963.
20. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев. с англ. М., Атомиздат, 1968.
21. Lewis S. E. et al. *International J. Radiation Biology*, 3, 6, 647 (1961).
22. Lohmann W. et al. *Radiation Res.*, 29, 2, 155 (1966).
23. Koch R., Stahler F. *Strahlentherapie*, 121, 1, 129 (1963).
24. Charlesby A., Kopp P. M. *International J. Radiation Biology*, 5, 6, 521 (1962).
25. Писаревский А. Н. и др. «Радиобиология», 5, 5, 768 (1965).
26. Сапежинский И. И., Донцова Е. Г. «Радиобиология», 6, 5, 646 (1966).
27. Brinkmann R. et al. *International J. Radiation Biology*, 3, 3, 279 (1961).
28. Brinkmann R. et al. *International J. Radiation Biology*, 3, 5, 509 (1961).
29. Barac G. et al. *Arch. internat. physiol. et biochem.*, 69, 95 (1961).
30. Schmidt C. In «Symposium on Oxygen in the Animal Organism». London, Sept. 1963, Pergamon Press, 1964.
31. Bernheim M. L. C. et al. *Biochemica et biophysica acta*, 23, 2, 431 (1957).
32. Жеребченко П. Г. «Радиобиология», 2, 6, 912 (1962).
33. Barron E. S. G. et al. *Radiation Res.*, 1, 5, 410 (1954).
34. Рападиве и др. В кн. «Материалы Международной конференции по мирному использованию атомной энергии. Женева, 1955». Т. II. М., Медгиз, 1958, стр. 367.
35. Рысина Т. Н. В кн. «Труды I-го Всесоюзного совещания по радиационной химии». М., Изд-во АН СССР, 1958, стр. 192.
36. Рысина Т. Н., Либбинон Р. Е. «Биофизика», 3, 487 (1958).
37. Flemming K. *Strahlentherapie*, 116, 3, 404 (1961).
38. Ван Беккум Д. В., Косн А. В кн. «Материалы Международной конференции по мирному использованию атомной энергии. Женева, 1955». Т. II. М., Медгиз, 1958, стр. 403.
39. Grant G. A., Vos O. *International J. Radiation Biology*, 3, 3, 329 (1961).
40. Grant G. A., Vos O. *International J. Radiation Biology*, 5, 5, 413 (1962).
41. Vergroesen A. J. et al. *International J. Radiation Biology*, 3, 3, 330 (1961).
42. Vos O. et al. *International J. Radiation Biology*, 5, 6, 543 (1962).
43. Smith L. H., Vos O. *International J. Radiation Biology*, 5, 5, 461 (1962).
44. Booz G., Betz E. H. *Compt. rend. Soc. biol.*, 155, 1, 197 (1961).

45. Стрелков Р. Б. Кавтарадзе К. Н. «Радиобиология», 6, 5, 768 (1966).
46. Кальний В. С., Стрелков Р. Б. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Сухуми, Изд-во Алашара, 1967, стр. 116.
47. Flemming K. Naturwissenschaften, 43, 87 (1956).
48. Flemming K. Naturwissenschaften, 43, 206 (1956).
49. Толкачева Е. Н., Брегадзе (Ненарокова) И. Ф. «Радиобиология», 2, 6, 907 (1962).
50. Hernadi F. et al. Radiation Res., 16, 4, 464 (1962).
51. Koch R. et al. Arzneimittel-Forsch., 12, 265 (1962).
52. Peters K. Strahlentherapie, 121, 4, 599 (1963).
53. Laguarda-Figueras A., Nillalobos-Pietrini R. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 126, 3, 667 (1967).
54. Lozeron H. et al. Experientia, 20, 7, 390 (1964).
55. Gillet C., Bacq Z. International J. Radiation Biology, 6, 559 (1963).
56. Айрапетян Г. М. «Радиобиология», 3, 2, 262 (1963).
57. Schrek R. Radiology, 46, 4, 395 (1956).
58. Van den Brenk, Haas M. International J. Radiation Biology, 3, 1, 73 (1961).

Показанная в
 еских антагонисте
 радиозащитный эф
 о связи его с особ
 фекторов на какие-
 встных. Эти несл
 позиции сторонник
 лучевого действия
 итимальные стороны.
 шостью индолилати
 и их радиозащитн
 всегда имеется кор
 Чувствительные
 дены в различных
 для выявления у
 честве тест-объекто
 крысы, кишка мор
 уха свиньи [6] или
 сердце улитки или
 Высказано пред
 ыми триптаминам
 чувствительность к
 послужили опыты,
 шества не ослабля
 триптамином или
 от производных эт
 5 индольного цикл
 Постараемся п
 тивности индолил
 заместителя, с те
 защитным действи
 из желудка кры
 триптамином и н
 залось, что трип
 другим соединени

РОЛЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ В ГИПОКСИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ ИХ РАДИОЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ

РЕАКЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К СЕРОТОНИНУ ОБРАЗОВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ НА ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ

Показанная в некоторых работах способность фармакологических антагонистов и антиметаболитов ослаблять или снимать радиозащитный эффект индолилалкиламинов свидетельствует о связи его с особенностями действия этого класса радиопротекторов на какие-то функциональные системы организма животных. Эти исследования безусловно значительно усилили позиции сторонников фармакологического механизма противолучевого действия данной группы веществ, но не раскрыли его интимные стороны. Более того, между серотониновой активностью индолилалкиламинов различного химического строения и их радиозащитным действием, как будет показано ниже, не всегда имеется корреляция.

Чувствительные к серотонину образования — рецепторы найдены в различных органах. Реакция последних служит тестом для выявления у соединений серотониновой активности. В качестве тест-объектов использовались матка или полоска желудка крысы, кишка морской свинки [1—5], сосуды изолированного уха свиньи [6] или кролика [7, 8], сегмент сонной артерии [9], сердце улитки или эмбрионы моллюсков [7, 10—14].

Высказано предположение о наличии наряду с серотониновыми триптаминовыми рецепторами, проявляющих избирательную чувствительность к триптамину [9, 15]. Основанием для этого послужили опыты, в которых установлено, что некоторые вещества не ослабляют фармакологических реакций, вызываемых триптамином или 3-индолацетамидином, но хорошо защищают от производных этих веществ, имеющих оксигруппу в положении 5 индольного цикла — серотонина и 5-окси-3-индолацетамидина.

Постараемся проследить за изменением серотониновой активности индолилалкиламинов, отличающихся по положению заместителя, с тем, чтобы потом сопоставить ее с их радиозащитным действием. В работе [3], выполненной на полоске из желудка крысы, сравнивалась активность серотонина с триптамином и некоторыми его производными. При этом оказалось, что триптамин уступал не только серотонину, но и другим соединениям данного класса, имеющим заместители в

положения 5 индольного кольца, — 5-метил-, 5-метокси- и 5-хлор-триптамину. В ряду оксипроизводных наиболее эффективным был серотонин. Для получения реакции, равной по величине той, которая наблюдается в случае применения серотонина, концентрацию 4-окситриптамина необходимо было увеличить в 1,8, а 6-окситриптамина в 460 раз.

В этом повторяется общая закономерность — зависимость активности от положения замещающей группы (см. гл. 1). Однако имеются и существенные отличия. Так, противолучевая активность серотонина, 5-метокси- и 5-хлортриптамина, примененных в эквимолярных дозах, была примерно одинаковой. Между тем по влиянию на величину сокращения полоски из дна желудка крысы 5-метокситриптами уступал серотонину в 20 раз, 5-хлортриптами даже в 100 раз, а неэффективные в радиозащитном отношении 4-окситриптами и N, N'-диметилтриптами только в 1,8 и 10 раз соответственно.

Аналогичное отсутствие корреляции между фармакологической активностью и радиозащитным действием можно наблюдать также при сопоставлении этих свойств у триптамина и N, N'-диметилтриптамина.

По данным других авторов, в опытах, выполненных на матке крысы, для получения одинакового с серотонином эффекта концентрацию триптамина необходимо увеличить в 210 раз, а при использовании в качестве тест-объекта полоски из дна желудка в 933 раза [16]. На тех же объектах 5-метилтриптами был слабее серотонина в 173 и 620 раз, 5-метокситриптами в 8 и 39 раз, а буфотенин (N, N'-диметил-5-окситриптами) только в 2,7 и 3,1 раза соответственно. Учитывая, что последнее соединение совершенно не влияет на исход лучевого поражения, а серотонин не превосходит 5-метокситриптами по противолучевой активности, становится ясной невозможность проведения параллелизма между радиозащитным и указанными фармакологическими свойствами индоллалкиламинов.

Отсутствует подобная корреляция этих свойств и в том случае, если для триптамина и его производных с замещенным положением 5 воспользоваться в качестве показателя фармакологической активности их влиянием на изолированную кишку морской свинки [5]. Для получения эффекта, равного вызываемому серотонином, концентрация 5-метокситриптамина должна быть увеличена в три раза, а других производных триптамина, имеющих в положении 5 различные заместители — 5-фтор-, 5-хлор-, 5-бром-, 5-метилтриптами, — в 33, 40, 60 и 200 раз соответственно, хотя по радиозащитным свойствам (см. гл. 1) все эти соединения могут быть приравнены к серотонину. Вместе с этим необходимо иметь в виду, что некоторые исследователи рассматривают эффективный в радиозащитном отношении 5-метилтриптами даже в числе антагонистов серотонина [17]. Следовательно, имеются значительные расхождения

между изменением радиозащитного эффекта и серотониновой активностью, изученной на полых органах грызунов, у индолилалкиламинов с различным химическим строением. На это обращали внимание и другие исследователи [18].

Эмбрионы моллюсков *D. frondosus* отвечают усилением моторики при добавлении в среду даже небольших количеств серотонина [12—14]. Расчеты Г. А. Бузникова [14] показывают, что в большом диапазоне концентраций можно утверждать о возможности связывания одной молекулы серотонина

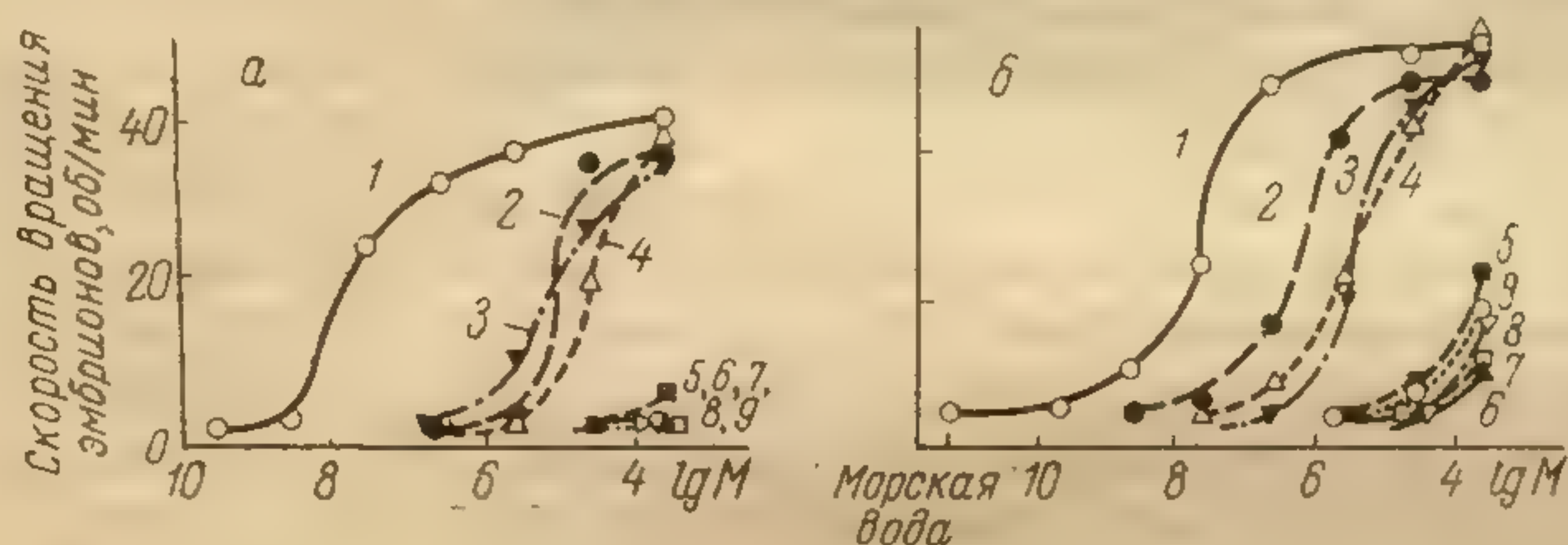


Рис. 19. Влияние различных индолилалкиламинов на эмбриональную моторику *D. frondosus* [13]:

а — очень ранние велигеры; б — ранние велигеры; 1 — серотонин; 2 — 5-метилтриптамин; 3 — N, N'-диметилтриптамин; 4 — триптамин; 5 — 4-метилтриптамин; 6 — α-метилтриптамин; 7 — 2-метилтриптамин; 8 — 6-метилтриптамин; 9 — δ-индолил-3-бутиламин.

с одним активным центром рецептора. Наличие строгой количественной зависимости эффекта от концентрации служит подтверждением того, что влияние этого вещества на моторику эмбрионов моллюсков осуществляется с участием фармакологических рецепторов.

Не только серотонин, но и другие индолилалкиламины могут стимулировать двигательную активность эмбрионов моллюсков. Как видно на рис. 19, выраженность этой реакции определяется химическим строением веществ, причем решающее значение принадлежит положению замещающей группы. Наиболее активными были 5-метилтриптамин и особенно серотонин. В других опытах выявлено, что по величине такую же реакцию, как 5-метилтриптамин, вызывали 5-метокси- и 5-хлор-триптамин. Наличие заместителей в положениях 2, 4, 6 и 7 индольного цикла, удлинение боковой цепи или введение в нее метильной группы в α-положение снижало активность соединений по сравнению с триптамином. Это наиболее резко вынилось в опытах на ранних велигерах (личинках моллюсков), явилось в опытах на ранних велигерах (личинках моллюсков), у которых вещества с замещением метильной или метоксигруппой в положениях 2, 4, 6 и 7 были лишены способности вызывать усиление эмбриональной моторики. С установлением иннервации у поздних велигеров отмечается ослабление чувствительности к серотонину и триптамину, в то время как к другим индолилалкиламинам она даже возрастает.

Дополнительное замещение в молекуле 5-метокситриптамина, например в случае 5-метокси-7-хлортриптамина, 1-бензил-2-метил-5-метокситриптамина, 2-карбокси-5-метокситриптамина, резко снижает активность соединений в отношении моторики эмбрионов моллюсков, и она оказывается ниже, чем у триптамина. То же наблюдается, если углерод в положении 2 индольного цикла заменить на азот (β -индазол-3-этиламин). Однако способность триптамина усиливать моторику эмбрионов не изменяется при замещении двух водородов первичной аминогруппы на метильные радикалы.

Таким образом, зависимость фармакологической активности индолилалкиламинов от химического строения по этому показателю на личинках моллюсков в общих чертах обнаруживает много общего с той, которая выявилась при изучении их радиозащитного действия в опытах на мышах. Сущность ее сводится к тому, что заместители в положении 5 индольного цикла триптамина усиливают, а в других ослабляют активность веществ этого класса. Но вместе с этим имеются и существенные отличия. Из них наиболее важными являются три: значительное преобладание активности серотонина в сравнении с другими веществами, имеющими заместители в положении 5 индольного цикла, наличие высокой активности (на уровне триптамина) у N, N'-диметилтриптамина и сравнительно низкой у 5-метокси-7-хлортриптамина.

Грей и др. [19, 20] в способности ряда сосудосуживающих средств — серотонина, адреналина и вазопрессина увеличивать радиорезистентность животных видели доказательство выдвинутого ими универсального для всех радиопротекторов гипоксического механизма противолучевого действия. К сожалению, они не привели доказательств развития органической гипоксии; появление ее только предполагалось, исходя из общеизвестных данных о способности этих веществ вызывать сужение просвета сосудов. Возражение против этой гипотезы было выдвинуто Баком и Александером [21]. Свое мнение они аргументировали тем, что триптамин, обладая выраженным радиозащитным действием, якобы не влияет на просвет сосудов. В дальнейшем они уточнили свои взгляды и характеризовали триптамин как сосудосуживающее средство, но значительно менее активное, чем серотонин [22].

Супек и др. [23] также высказались против объяснения радиозащитного эффекта индолилалкиламинов их свойством вызывать сужение просвета сосудов. Такой вывод был сделан на основании того, что псилоцибин (фосфорный эфир N, N'-диметил-4-окситриптамина) по их данным не защищает мышей от лучевого поражения, хотя по сообщениям других авторов [24, 25] он даже превосходит серотонин по сосудосуживающему действию. Все сказанное в одинаковой мере относится и к буфотенину (N, N'-диметил-5-окситриптамин).

Сосудосуживаю
Содержание
Триптамин
5-Окситриптамин
5-Метокситриптамин
5-Экситриптамин
5-Пропокситриптамин
5-Бутокситриптамин
5-Бромтриптамин
Концентрация
самого трип
вестно сравни
мелась ег
серотонином
но и другие
жени 5 ин
суживающе
Для под
сосудосужив
ламинов им
серотонино
судов ряда
фармаколо

Приведенные сопоставления все же касаются только отдельных веществ и не могут служить основанием для обобщений по этому вопросу.

В стенках кровеносных сосудов имеются чувствительные к серотонину образования [6, 7—9], что позволяет надеяться на получение ответной реакции в зависимости от химического строения индолилалкиламинов. Учитывая это, нами [8, 13, 26] проведено систематическое исследование по изучению влияния целого ряда веществ, отличающихся по противолучевой активности, на просвет сосудов изолированного уха кролика и сосудов хвоста мышей. Реакция на препараты сосудов хвоста мышей изучалась в условиях целостного организма.

Результаты опытов по влиянию индолилалкиламинов на просвет сосудов изолированного уха кролика приведены в табл. 57 и 58. При анализе данных таблиц прежде всего обращает на себя внимание четко выраженное сосудосуживающее действие

Таблица 57

Сосудосуживающее действие триптамина, его производных и аналогов на изолированном ухе кролика [8]*

Соединение	Уменьшение количества капель, % исходного	Соединение	Уменьшение количества капель, % исходного
Триптамин	42	5-Иодтриптамин	59
5-Окситриптамин	70	5-Хлортриптамин	62
5-Метокситриптамин	62	5-Фтортриптамин	62
5-Этокситриптамин	52	α -Метил-5-хлортриптамин	18
5-Пропокситриптамин	56	α -Метил-5-фтортриптамин	18
5-Бутокситриптамин	58	β -Индазол-3-этиламин	31
5-Бромтриптамин	60		

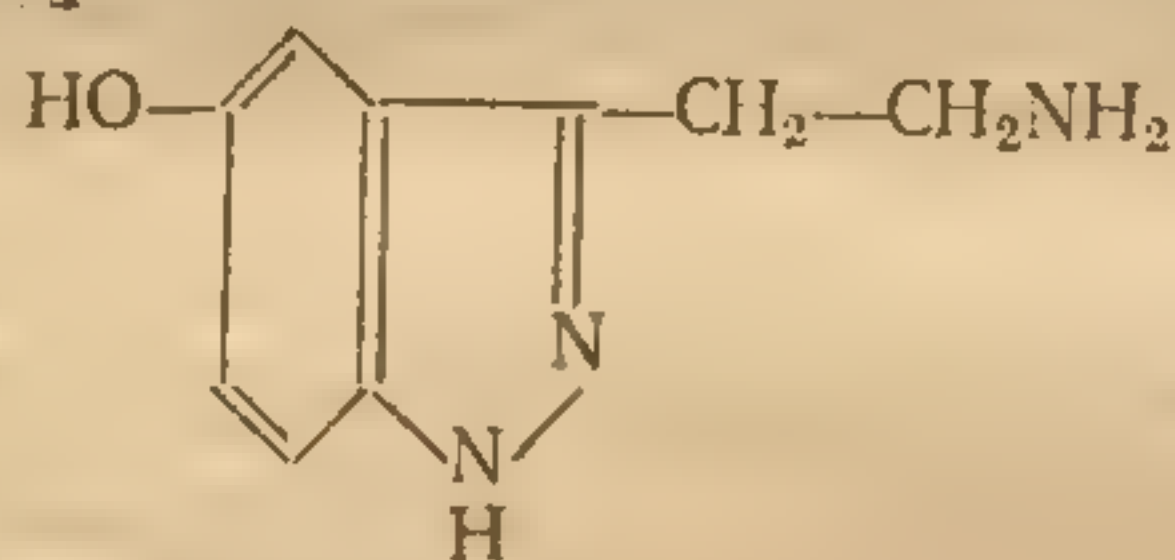
* Концентрация веществ $1,33 \cdot 10^{-7}$ М/л.

самого триптамина. Наличие этих свойств у триптамина известно сравнительно давно [27, 28]. Причем уже и тогда отмечалась его менее выраженная активность в сравнении с серотонином. Из табл. 57 следует, что не только серотонин, но и другие индолилалкиламины, имеющие заместители в положении 5 индольного цикла, превосходят триптамин по сосудосуживающему действию.

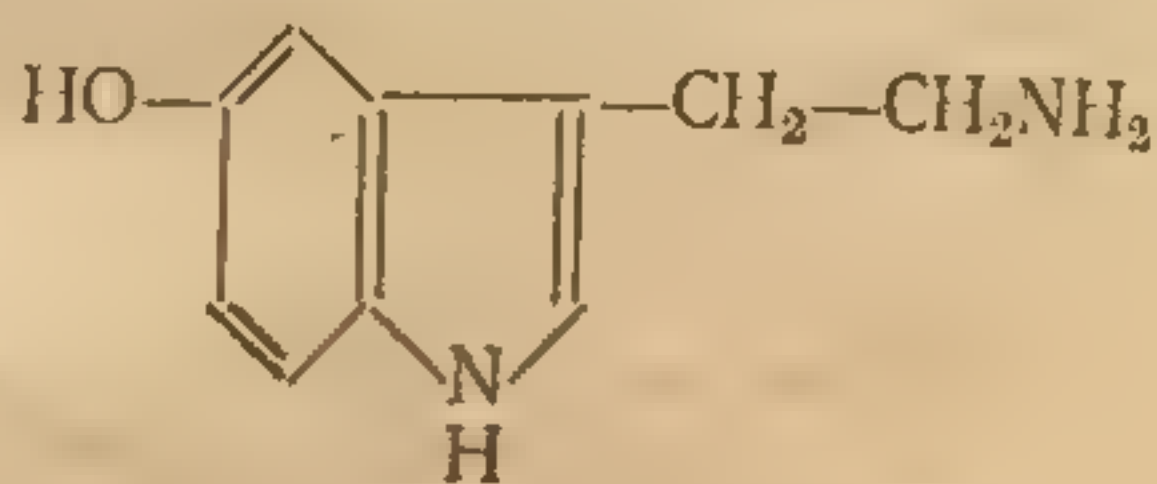
Для подтверждения вывода о наличии корреляции между сосудосуживающим и радиозащитным действием индолилалкиламинов имеет важное значение более слабое, в сравнении с серотонином и 5-метокситриптамином, влияние на просвет сосудов ряда алкоксипроизводных триптамина. Ослабление этой фармакологической активности по мере утяжеления алкокси-

заместителя получено и в исследовании М. Д. Машковского и др. [29]. Они установили, что при одинаковой концентрации 5-метокситриптами́н вызывал уменьшение количества капель оттекающей жидкости на 45,8%, 5-этокситриптами́н на 32,8%, 5-пропокситриптами́н на 28,3%, 5-изопропокситриптами́н на 20,2%, 5-бутокситриптами́н на 16,5%, а 5-фенокситриптами́н только на 9,6%.

Из таблицы также видно, что введение заместителя в α -положение молекул 5-хлор- и 5-фтортриптами́на приводит к ослаблению сосудосуживающего действия. То же наблюдается, если у триптами́на в положении 2 вместо углерода находится атом азота (β -индазолил-3-этиламин). По данным других авторов, β -5-оксиндазолил-3-этиламин также слабее, чем серотонин, влияет на просвет сосудов изолированного уха кролика [30].



β -5-оксиндазолил-3-этиламин



5-окситриптами́н

Наличие более слабого сосудосуживающего действия у группы индолалкиламинов, представленных в табл. 58, обнаружено уже в предварительных опытах, поэтому вещества эти

Таблица 58

Сосудосуживающее действие триптами́на, его производных и гомологов на изолированном ухе кролика [8]*

Соединение	Уменьшение количества капель, % исходного	Соединение	Уменьшение количества капель, % исходного
Триптами́н	61	7-Хлортриптами́н	25
2-Метилтриптами́н	13	7-Метокситриптами́н	16
4-Хлортриптами́н	31	α -Метилтриптами́н	32
4-Метокситриптами́н	15	γ -Индолил-3-пропиламин	15
6-Хлортриптами́н	24	δ -Индолил-3-бутиламин	14
6-Метокситриптами́н	19	N, N'-Диметилтриптами́н	64
6-Окситриптами́н	34		

* Концентрация веществ $4 \cdot 10^{-7}$ М.

изучали в концентрации, в три раза большей в сравнении с предыдущими соединениями. В числе их оказались производные триптами́на с замещением в боковой цепи или в положениях 2, 4, 6 и 7 индольного цикла. Нетрудно убедиться, что введение заместителей в любое положение индольного цикла, α -положение

боковой цепи, равно как и удлинение ее до трех или четырех углеродных атомов, отрицательно сказывается на сосудосуживающем действии.

В контрольных опытах концентрация веществ в перфузионной жидкости увеличивалась в 10 раз — до $4 \cdot 10^{-6}$ М и даже в этом случае их влияние на просвет сосудов было слабее, чем триптамина, примененного в меньшей концентрации ($4 \cdot 10^{-7}$ М). N, N'-Диметилтриптами по сосудосуживающему действию не уступал триптамину, хотя в отличие от последнего в опытах на мышах он не обладал противолучевой активностью.

Такую же зависимость сосудосуживающего действия от химического строения индолилалкиламинов описали и другие авторы [7]. Для оксипроизводных триптамина ими найдено, что в сравнении с серотонином активность 4-окситриптамина слабее в 22 раза, 6-окситриптамина в 155, а 7-окситриптамина в 560 раз.

При изучении влияния амидов 5-метокситриптамина на число капель оттекающей жидкости установлена [32] более слабая активность N-ацетил-5-метокситриптамина (мелатонина) в сравнении с серотонином или мексamiном. Если эти последние в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ уменьшали число капель на 50—60%, то мелатонин только на 20—30%. Это находится в соответствии с отсутствием у него противолучевой активности.

Все изученные пептидные производные 5-метокситриптамина отличались от исходного соединения менее выраженным сосудосуживающим действием, уступая ему в 10—30 раз по активности [32]. Особенно слабое влияние на просвет сосудов оказывали амиды, лишённые противолучевой активности. Различия в сосудосуживающем действии амидов, отличающихся по величине радиозащитного эффекта, наглядно видны при сопоставлении активности N-L- α -аланил-5-метокситриптамина и N- β -аланил-5-метокситриптамина. Первое из этих соединений было сильнее второго как по величине радиозащитного эффекта у мышей, так и по способности уменьшать просвет сосудов изолированного уха кролика. Ранее упоминалось об отсутствии у алкоксипроизводных связи противолучевой активности с токсичностью. Но то же выявлено при сопоставлении токсичности с сосудосуживающим действием [32].

Заканчивая рассмотрение изложенных в настоящем разделе материалов, следует обратить внимание на сходство реакции различных органов, имеющих чувствительные к серотонину образования, на индолилалкиламины в зависимости от химического строения последних. В опытах на полых органах грызунов, иннервированных и неиннервированных эмбрионах моллюсков и, наконец, на кровеносных сосудах кролика наиболее активными были серотонин и другие индолилалкиламины с замещенным положением 5. Все другие замещения в индольном цикле или в боковой цепи сопровождались снижением выра-

женности фармакологических свойств. Это свидетельствует об общности структуры серотонниновых рецепторов данных органов.

Еще ранее на это обратили внимание другие исследователи [7], сравнивавшие реакцию на отличающиеся по химическому строению индолилалкиламины в опытах на матке и желудке крысы, кишке морской свинки, сердце улитки и сосудах изолированного уха кролика. Следовательно, общий тип ответной реакции обнаруживается у рецепторов, имеющих различное физиологическое значение, и не зависит от того, выполняет ли серотонин роль локального гормона ритмической деятельности (моторные клетки эмбрионов моллюсков) или физиологического регулятора тонуса сосудов, тонуса и двигательной активности полых органов, или медиатора нервных образований (сердце улитки).

Любопытно, что по действию на серотонинреактивные структуры дробящихся яйцеклеток морских ежей и моллюсков индолилалкиламины, как это установлено Г. А. Бузниковым [14], составляют совершенно другие ряды активностей. Ведущим фактором в этом случае выступает уже не положение замещающей группы, а ее характер. Так, способность тормозить дробление яиц одинаково выражена у 4-хлор-, 5-хлор-, 6-хлор- и 7-хлортриптамина, а 5-окси- и 6-окситриптами примерно в равной степени защищали яйцеклетки от этого токсического действия перечисленных галогенопроизводных.

Радиозащитная активность индолилалкиламинов определяется в основном не характером, а положением заместителя и наиболее полно коррелирует с их сосудосуживающим действием. В ряду эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов количественные различия в активности на сосудах изолированного уха кролика менее выражены, чем на других объектах [7]. Например, триптами по сосудосуживающему эффекту уступает серотонину в 20 раз, в то время как по способности стимулировать матку крысы — в 176, а кишку морской свинки — в 280 раз.

Вместе с этим следует отметить и имеющееся несоответствие между сосудосуживающим и радиозащитным действием веществ. Наиболее важным из них является наличие достаточно выраженной способности вызывать сужение просвета сосудов у неэффективных в радиозащитном отношении производных, имеющих замещения по первичной аминогруппе, — N, N'-диметилтриптамина, фосфорного эфира N, N'-диметил-4-окситриптамина и N, N'-диметил-5-окситриптамина. Кроме того, по сосудосуживающему действию серотонин имеет преимущества перед всеми остальными, в том числе и близкими по положению заместителя веществами, а 5-метокситриптами перед всеми изученными его амидами. Но подобных различий не выявлено при сопоставлении их способности увеличивать радиорезистентность мышей.

Однако указанное несоответствие не может служить доказательством независимости противолучевого и сосудосуживающего действий, так как реакция сосудов изолированного уха кролика не может точно воспроизвести эффект веществ в целостном организме, где состояние сосудистого тонуса определяется не только периферическим, но и центральным их влиянием. Исходя из этого, необходимо анализировать данные об изменении просвета сосудов при воздействии индолилалкиламинов у intactных животных, а также выяснить роль центральных механизмов в радиозащитном действии и регуляции сосудистого тонуса в условиях применения данного класса веществ. Эти вопросы будут рассмотрены в следующем разделе.

СОСУДОСУЖИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ В УСЛОВИЯХ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА

Участие центральной нервной системы (ЦНС) в проявлении противолучевой активности серотонина убедительно показано в исследовании Лангендорфа и др. [33]. В их опытах БОЛ-148, являющаяся преимущественно периферическим антагонистом серотонина, только частично уменьшала его радиозащитное действие [34]. Более эффективной была диэтиламидлизергиновая кислота (ДЛК), проявляющая как периферический, так и центральный антагонизм в отношении серотонина [35]. Предварительное введение мышам обоих антагонистов полностью снимало способность этого вещества повышать радиорезистентность животных.

Второе, не менее убедительное доказательство роли ЦНС в механизме защитного действия серотонина было получено в работе С. Я. Рапопорта и др. [36]. В их опытах при внутричерепном введении этого амина мышам перед облучением наблюдалось увеличение выживаемости животных при таких малых дозах препарата, которые были неэффективными в условиях внутрибрюшинного введения. Позже результаты этого исследования, с использованием вместо серотонина мексамина, были воспроизведены и другими авторами [37].

Влиянию индолилалкиламинов на функцию ЦНС посвящено немало работ. Установлены, например, изменения, связанные с применением серотонина и мексамина, биоэлектрической активности мозга и условных рефлексов [38—44]. Введение животным даже сравнительно небольших доз серотонина сопровождается явлениями десинхронизации биоэлектрических потенциалов головного мозга [44]. Седативное действие в опытах на кроликах обнаружено при введении им N-метил-5-метокситриптамина [45]. Он вызывал на ЭЭГ появление медленных волн с высокой амплитудой без начального исчезновения потенциалов зубцов, как это обычно наблюдается при введении буфотенина или серотонина.

В обстоятельной работе М. Д. Машковского и Л. Ф. Рошиной [46] в сравнительном плане изучено влияние серотонина и 5-метокситриптамина на биоэлектрическую активность мозга кроликов и кошек. Эти авторы нашли, что после применения упомянутых веществ у животных появлялись медленные волны с высокой амплитудой в зрительной и двигательной областях

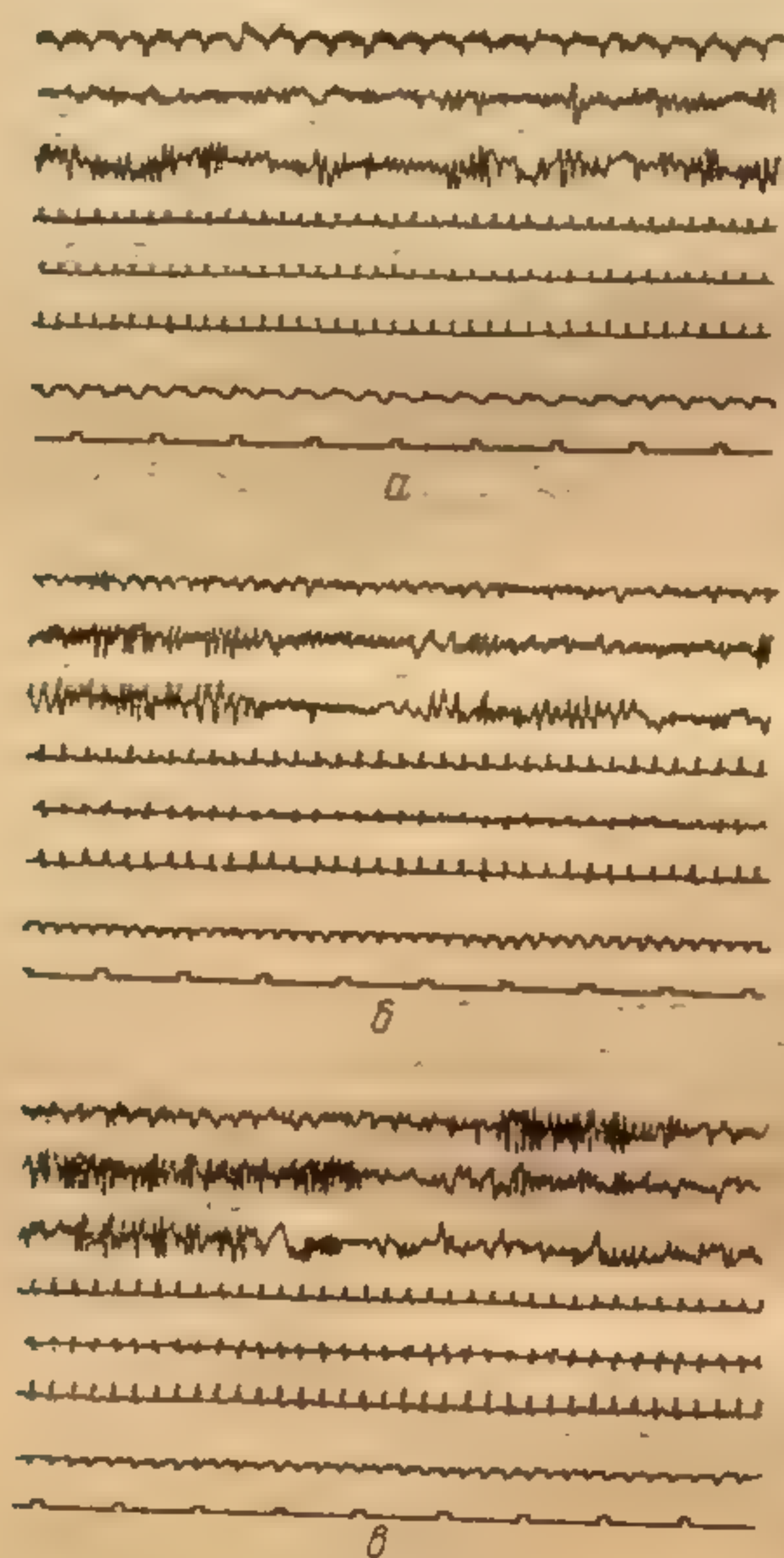


Рис. 20. Влияние 4-хлортриптамина на ЭЭГ кролика [49]:

а — исходное состояние; б — через 30 мин после введения препарата; в — через 60 мин. Обозначения каналов: верхние три ЭЭГ — сенсомоторной, слуховой и зрительной областей; следующие три ЭЭГ в I, II и III отведениях; нижние две — пневмограмма и отметка времени через 1 сек.

Неэффективный в радиозащитном отношении представитель индолилалкиламинов — индопан, как показали М. Д. Машковский и Т. К. Трубицына [48], наоборот, вызывает у кроликов и кошек активацию ЭЭГ. В этом он напоминает фенамин, но вместе с тем обладает некоторыми специфическими особенностями.

коры головного мозга, в ретикулярной формации среднего мозга, таламуса и переднем двухолмии. Вместе с ослаблением спонтанной биоэлектрической активности нарушалась реакция усвоения световых мельканий и повышался порог реакции пробуждения в ответ на раздражение седалищного нерва электрическим током.

Оба препарата вызывали у животных снижение функциональной активности коры головного мозга и подкорковых образований, но эти изменения были значительно сильнее выражены при применении мексамина. Серотонин, например, не устранял быструю низкоамплитудную активность, вызванную введением фенамина или пиридрола, а при предварительном его применении лишь отодвигал ее появление. В то же время мексамин не только предупреждал, но и снимал действие фенамина и пиридрола.

Обнаруженные различия исследователи объясняют известной из литературных данных высокой проницаемостью мексамина в ЦНС [47]. Установлено также, что этот препарат сильнее, чем серотонин, нарушает у крыс условнорефлекторную деятельность [25].

В наших опытах [49] сравнивалось влияние отличающихся по противолучевой активности 4-хлор- и 5-хлортриптамина на ЭЭГ кроликов. Препараты применялись внутривенно в дозе 15 мг кг. Введение кроликам 4-хлортриптамина (рис. 20) не приводило к заметному изменению ЭЭГ. В то же время 5-хлортриптами́н в такой же дозе вызывал резкое угнетение электрической активности коры головного мозга (рис. 21), особенно выраженное в сенсомоторной и слуховой областях. В зрительной области взамен регулярной активности 8—10 ко-

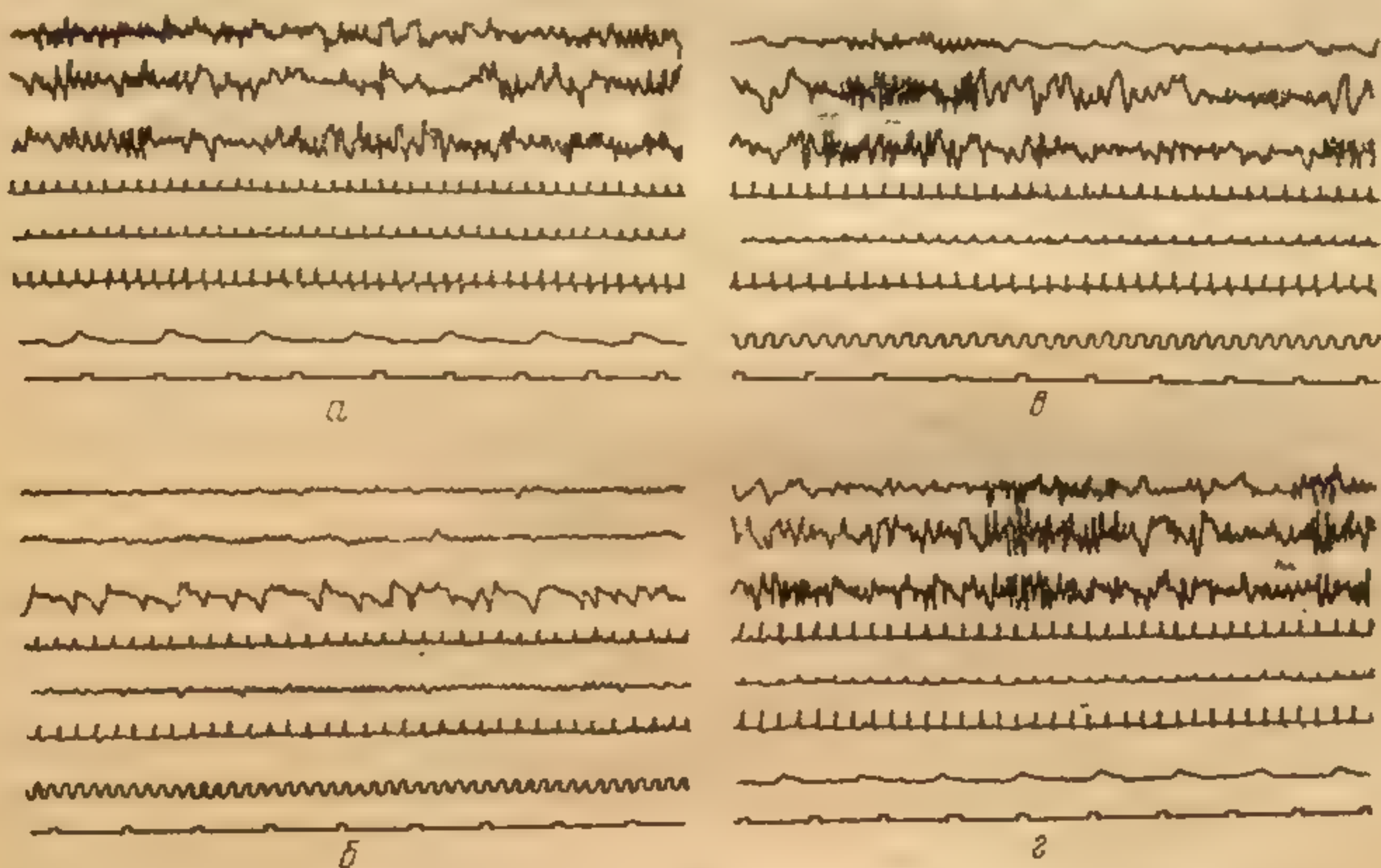


Рис. 21. Влияние 5-хлортриптамина на ЭЭГ кролика [49]:

а — исходное состояние; б — через 30 мин после введения препарата; в — через 60 мин; г — через 2,5 ч. Обозначения каналов см. рис. 20.

лебаний в 1 сек, перемежающейся вспышками веретен, через 30 мин после введения препарата были зарегистрированы медленные волны длительностью от 300 до 700 мсек (см. рис. 21). У некоторых животных применение 5-хлортриптамина приводило к генерализованной депрессии электрической активности коры мозга, появляющейся во всех отведениях. Через 60 мин наступало восстановление исходной ЭЭГ, на фоне которой, однако, периодически возникали медленные волны. Через 2—2,5 ч происходила полная нормализация.

Сопоставление влияния на ЭЭГ эффективных в радиозащитном отношении индолалкиламинов (5-окси-, 5-метокси-, 5-хлор- и N-метил-5-окситриптамина) и неэффективных (α-метил- и 4-хлортриптамина) выявляет различия в их действии. Вещества первой группы вызывают преимущественно угнетение биоэлектрической активности мозга, а второй или не изменяют ее, или даже активируют.

Наличие высокой чувствительности ЦНС к индолалкиламинам наблюдали также при введении их в ткань мозга или

в омывающий его ликвор. Внутрижелудочковое введение собакам серотонина сопровождается гипотензией, угнетением обычной ответной реакции на пережатие каротид или раздражение центрального конца блуждающего нерва [50]. В опытах на кошках при этом способе применения описан антагонизм ДЛК в отношении серотонина [34]. Хейли и Мак Кормик [51] предложили более простую методику изучения влияния веществ на функцию ЦНС. Испытуемые препараты они вводили мышам непосредственно в мозг (рис. 22). Хейли [52, 53] с помощью

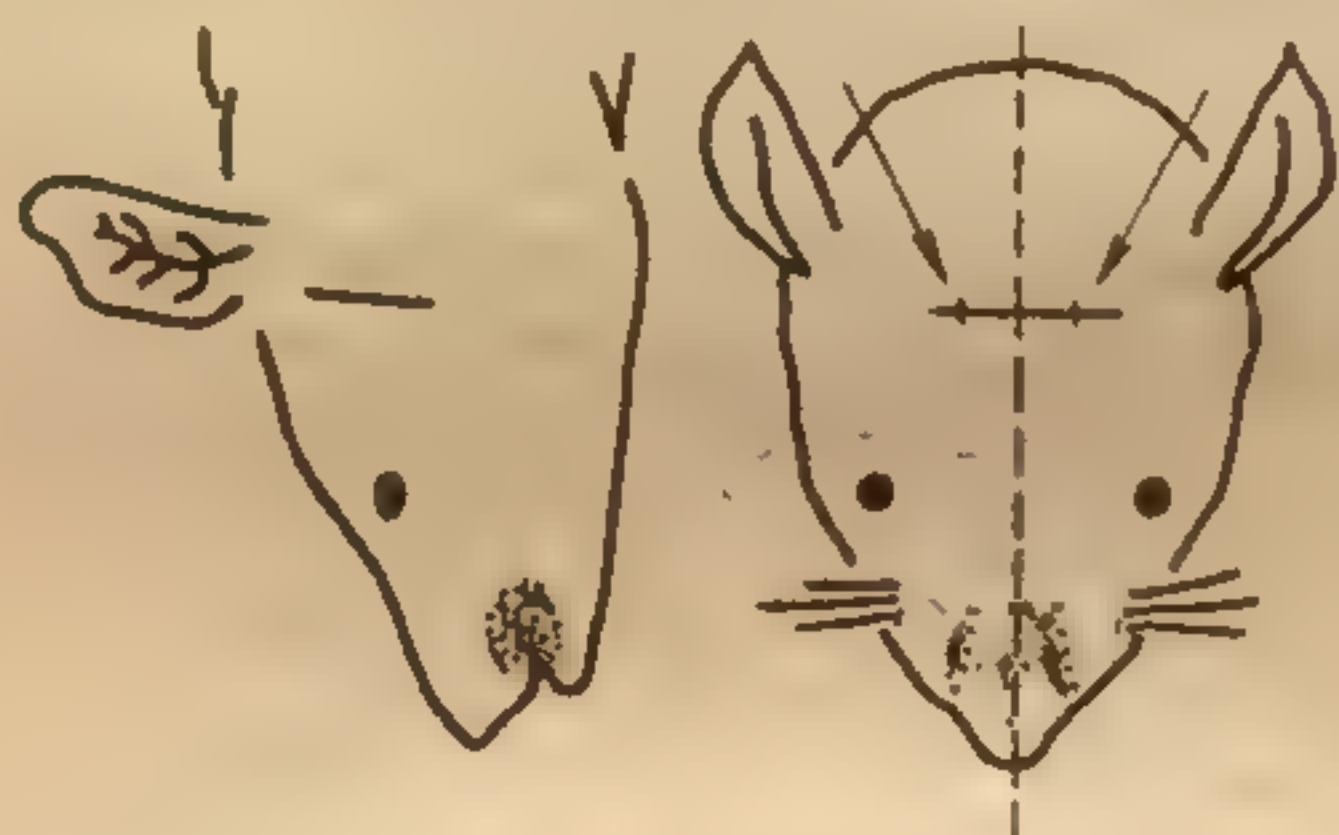


Рис. 22. Проекция места прокола (указано стрелками) черепа у мышей при внутримозговом введении растворов препаратов [51].

этой методики выявил способность серотонина вызывать у животных появление ступора и навязчивых движений. Это его центральное действие блокировалось с помощью ДЛК. Появление реакции, близкой к той, которая описана при применении серотонина, отмечено [54] также при внутрицеребральном введении мышам 5-фтортриптамина, а собакам, кроме того, еще и триптамина или 4-фтор-7-метилтриптамина.

В нашем исследовании выяснялось, будет ли проявляться на периферии сосудосуживающее действие индолилалкиламинов при их внутримозговом введении. Опыты проведены на мышах. Для характеристики сосудосуживающего действия серотонина у мышей обычно пользуются временем кровотечения после надреза хвоста [55]. Однако этот показатель, как известно, зависит не только от тонуса сосудов, но и от изменения времени свертывания крови, ее вязкости и уровня артериального давления.

Таблица 59

Изменение величины искусственно вызванной кровопотери у мышей после внутримозгового и внутрибрюшинного введения индолилалкиламинов [49]

Соединение	Количество крови от одной мыши, мг/мин*	
	Внутричерепное введение**	Внутрибрюшинное введение
Триптами	14,5 ± 2,09	37,2 ± 4,12
4-Хлортриптами	28,8 ± 9,02	35,7 ± 7,12
5-Хлортриптами	10,5 ± 2,66	18,5 ± 2,54
6-Хлортриптами	21,3 ± 3,05	48,8 ± 8,83
7-Хлортриптами	13,6 ± 2,77	27,8 ± 5,24

* В каждом опыте по 12 мышей.

** Для всех веществ, кроме 4-хлортриптамина, уменьшение величины кровопотери при внутримозговом введении в сравнении с внутрибрюшинным статистически достоверно ($P < 0,02$).

Поэтому возникла необходимость несколько видоизменить данную методику. Состояние сосудистого тонуса мы характеризовали весом собранной крови у мышей в течение первой минуты после отсечения части хвоста [8]. Это уменьшало возможное влияние изменений свертываемости крови. Одной группе мышей галогенопроизводные триптамина вводили внутрибрюшинно в дозе, эквивалентной 10 мг/кг триптамина, а второй — в той же дозе интрацеребрально.

Приведенный в табл. 59 экспериментальный материал содержит два интересных факта. Во-первых, в опытах отчетливо проявилось уже неоднократно отмеченное усиление фармакологической активности при замещении положения 5 индольного цикла и ослабление ее при других замещениях. Во-вторых, выявилось наличие высокой чувствительности к индолилалкиламинам отделов ЦНС, имеющих отношение к регуляции сосудистого тонуса. Так, уменьшение величины кровопотери было более выраженным при непосредственной инъекции веществ в мозг, чем при внутрибрюшинном введении.

Значение центральной компоненты в сосудосуживающем действии мексamina подтверждено и в опытах на изолированном по методу Николаева ухе кролика [37]. В этой модификации сохраняется нервная связь уха с ЦНС, но оно исключается из общего кровообращения. При внутрибрюшинном введении в условиях изолированного кровообращения уха исключается непосредственное влияние мексamina на рецепторы сосудов, но спазм их все же развивается, что говорит о наличии центрального механизма действия.

Таким образом, анализ приведенных материалов указывает на наличие высокой чувствительности ЦНС к индоллилалкилам. Это касается в такой же степени и ее отделов, имеющих отношение к регуляции сосудистого тонуса. Причем обнаруживаются различия во влиянии веществ в зависимости от их химического строения.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости сопоставления радиозащитного эффекта веществ с их сосудосуживающим действием на целостном организме. Связь противолучевой активности со строением индолилалкиламинов изучена в опытах на мышах, поэтому целесообразно на том же виде животных проследить и за изменениями сосудосуживающего действия. Показателем последнего в наших опытах служила величина кровопотери [8].

Данные, представленные в табл. 60, имеют много общего с результатами опытов по изучению влияния веществ с различным строением на просвет сосудов изолированного уха кролика. Это служит доказательством того, что величина кровопотери преимущественно определяется сосудосуживающим действием, хотя нельзя полностью исключить и некоторого влияния других факторов, в первую очередь гемодинамических.

Таблица 60

Влияние триптамина, его производных и гомологов на величину кровопотери у мышей (дозы препаратов эквивалентны 50 мг/кг триптамина) [8]

Соединение	Доза препа- рата, мг/кг	Количество крови		Р к кон- тролю
		мг/мин*	% к кон- тролю	
Физиологический раствор (контроль)	—	42,6 ± 3,34	100	—
Триптами	50	8,8 ± 1,6	20,7	<0,01
	100	3,9 ± 0,82	9,1	<0,01
1-Метилтриптами	54	12 ± 1,14	28,3	<0,01
2-Метилтриптами	54	48,1 ± 12,7	113	>0,1
4-Метилтриптами	54	12,6 ± 1,68	29,5	<0,01
4-Метокситриптами	59	42,4 ± 4,92	99	>0,5
4-Хлортриптами	61	29,8 ± 4,84	70	>0,05
5-Окситриптами	55	2,3 ± 0,3	5,4	<0,01
5-Метилтриптами	54	2,5 ± 0,51	5,7	<0,01
5-Метокси-7-хлортриптами	70	4,6 ± 0,86	10,8	<0,01
5-Метокси-2-карбокситриптами	64	26,6 ± 8,48	62,5	>0,05
5-Этокситриптами	64	6,4 ± 1,77	15,0	<0,01
5-Пропокситриптами	68	9,8 ± 4,1	23	<0,01
5-Бутокситриптами	72	8,4 ± 1,97	19,7	<0,01
5-Иодтриптами	89	2,8 ± 0,89	6,6	<0,01
5-Бромтриптами	74	2,5 ± 0,54	5,9	<0,01
5-Хлортриптами	61	5,2 ± 0,83	12,2	<0,01
α-Метил-5-хлортриптами	65	9,7 ± 2,45	22,7	<0,01
5-Фтортриптами	56	4,8 ± 1,3	11,3	<0,01
α-Метил-5-фтортриптами	60	10 ± 3,61	23,5	<0,01
6-Окситриптами	55	30 ± 4,92	70,5	<0,05
6-Метилтриптами	54	17,5 ± 2,45	41,2	<0,01
6-Метокситриптами	59	17,3 ± 3,7	40,5	<0,01
6-Хлортриптами	61	24,2 ± 3,65	57,0	<0,01
7-Метилтриптами	54	21,0 ± 2,59	49,5	<0,01
7-Метокситриптами	59	21,2 ± 4,52	50	<0,01
7-Хлортриптами	61	24,2 ± 3,33	57	<0,01
α-Метилтриптами	54	21,6 ± 2,74	51	<0,01
N, N'-Диметилтриптами	59	22,2 ± 2,43	52,5	<0,01
N-Монометилтриптами	54	25,6 ± 5,31	60,0	<0,05
γ-Индолил-3-пропиламин	54	23 ± 2,92	54,0	<0,01
δ-Индолил-3-бутиламин	59	37 ± 4,5	87,0	>0,5
β-Индазолил-3-этиламин	50	17,4 ± 3,24	41,0	<0,01

* В расчете на одну мышь.

Максимальное уменьшение величины кровопотери наблюдали в случае применения производных триптамина, у которых в положении 5 индольного цикла имелись заместители в виде метила, окси- или метоксигрупп, или одного из галогенов. В эквивалентной дозе триптами действовал заметно слабее, но зато при увеличении его дозы в два раза он лишь немного уступал по эффективности упомянутым его производным.

Амины с замещением в положениях 1, 2, 4, 6 и 7 индольного цикла в α-положении аминоэтильной боковой цепи, с удли-

Таблица 60

Влияние триптамина, его производных и гомологов на величину кровопотери у мышей (дозы препаратов эквивалентны 50 мг/кг триптамина) [8]

Соединение	Доза препа- рата, мг/кг	Количество крови		Р к кон- тролю
		мг/мин*	% к кон- тролю	
Физиологический раствор (контроль)	—	$42,6 \pm 3,34$	100	—
Триптами	50	$8,8 \pm 1,6$	20,7	$<0,01$
	100	$3,9 \pm 0,82$	9,1	$<0,01$
1-Метилтриптами	54	$12 \pm 1,14$	28,3	$<0,01$
2-Метилтриптами	54	$48,1 \pm 12,7$	113	$>0,1$
4-Метилтриптами	54	$12,6 \pm 1,68$	29,5	$<0,01$
4-Метокситриптами	59	$42,4 \pm 4,92$	99	$>0,5$
4-Хлортриптами	61	$29,8 \pm 4,84$	70	$>0,05$
5-Окситриптами	55	$2,3 \pm 0,3$	5,4	$<0,01$
5-Метилтриптами	54	$2,5 \pm 0,51$	5,7	$<0,01$
5-Метокси-7-хлортриптами	70	$4,6 \pm 0,86$	10,8	$<0,01$
5-Метокси-2-карбокситриптами	64	$26,6 \pm 8,48$	62,5	$>0,05$
5-Этокситриптами	64	$6,4 \pm 1,77$	15,0	$<0,01$
5-Пропокситриптами	68	$9,8 \pm 4,1$	23	$<0,01$
5-Бутокситриптами	72	$8,4 \pm 1,97$	19,7	$<0,01$
5-Иодтриптами	89	$2,8 \pm 0,89$	6,6	$<0,01$
5-Бромтриптами	74	$2,5 \pm 0,54$	5,9	$<0,01$
5-Хлортриптами	61	$5,2 \pm 0,83$	12,2	$<0,01$
α -Метил-5-хлортриптами	65	$9,7 \pm 2,45$	22,7	$<0,01$
5-Фтортриптами	56	$4,8 \pm 1,3$	11,3	$<0,01$
α -Метил-5-фтортриптами	60	$10 \pm 3,61$	23,5	$<0,01$
6-Окситриптами	55	$30 \pm 4,92$	70,5	$<0,05$
6-Метилтриптами	54	$17,5 \pm 2,45$	41,2	$<0,01$
6-Метокситриптами	59	$17,3 \pm 3,7$	40,5	$<0,01$
6-Хлортриптами	61	$24,2 \pm 3,65$	57,0	$<0,01$
7-Метилтриптами	54	$21,0 \pm 2,59$	49,5	$<0,01$
7-Метокситриптами	59	$21,2 \pm 4,52$	50	$<0,01$
7-Хлортриптами	61	$24,2 \pm 3,33$	57	$<0,01$
α -Метилтриптами	54	$21,6 \pm 2,74$	51	$<0,01$
N, N'-Диметилтриптами	59	$22,2 \pm 2,43$	52,5	$<0,01$
N-Монометилтриптами	54	$25,6 \pm 5,31$	60,0	$<0,05$
γ -Индолил-3-пропиламин	54	$23 \pm 2,92$	54,0	$<0,01$
δ -Индолил-3-бутиламин	59	$37 \pm 4,5$	87,0	$>0,5$
β -Индазолил-3-этиламин	50	$17,4 \pm 3,24$	41,0	$<0,01$

* В расчете на одну мышь.

Максимальное уменьшение величины кровопотери наблюдали в случае применения производных триптамина, у которых в по-

ненной боковой цепью до трех или четырех углеродных атомов, а также β -индазол-3-этиламин слабее, чем триптамин, влияли на величину кровопотери. Напомним, что эти соединения или совершенно не обладают противолучевой активностью, или она у них выражена крайне слабо. Интересно, что 4-метилтриптамин в отличие от 4-хлор- или 4-метокситриптамина, все же несколько увеличивал выживаемость облученных животных и соответственно сильнее сказывался на величине кровопотери. Указанные различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

Отсутствие существенного влияния неэффективных в радиозащитном отношении соединений на величину кровопотери подтверждено нами также в других опытах с использованием N-(5-метоксииндолилэтил)мочевины, N-(5-метоксииндолил)тиомочевины и других соединений.

Ранее при сопоставлении сосудосуживающего действия на изолированном ухе кролика и радиозащитного эффекта выявлено, что N,N'-диметилтриптамин представлял собой исключение из общего правила: лишенный противолучевой активности, он наравне с триптамином уменьшал количество капель оттекающей из сосудов уха перфузируемой жидкости. Однако величину кровопотери N,N'-диметилтриптамин уменьшал всего на 50%, т. е. не больше, чем другие неэффективные в радиозащитном отношении соединения. Кроме того, на изолированном ухе кролика серотонин по сосудосуживающему действию превосходил другие вещества этого класса с замещенным положением 5, не имея перед ними преимуществ по радиозащитным свойствам. Такого расхождения не наблюдалось, если способность этих индолилалкиламинов вызывать спазм сосудов изучалась в условиях целостного организма.

Наконец, еще один пример, но уже не относящийся к связи рассмотренных свойств веществ с химическим строением, но тоже свидетельствующий о хорошей корреляции между изменением величины кровопотери и радиорезистентности животных. В гл. V мы приводили данные о более полной защите кроветворных органов мексаминном у беспородных мышей в сравнении с линейными (CC57W). Изучение особенностей сосудосуживающего действия препарата показало у них наличие существенной разницы: одинаковые его дозы снижали величину кровопотери у беспородных мышей в 14, а у линейных только в 6 раз [55a].

Все эти сопоставления показывают, что способность веществ вызывать спазм сосудов в опытах на целостном организме находится в соответствии с их противолучевой активностью.

ВЛИЯНИЕ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ КРОВЕТВОРНЫХ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ОРГАНОВ

В условиях целостного организма не происходит одновременного уменьшения емкости всего сосудистого ложа. В реакциях, протекающих с участием ЦНС, как правило, сочетается

уменьшение просвета сосудов в одних органах и расширение в других. Поэтому изложенные в предыдущем разделе данные об изменении тонуса сосудов хвоста не могут без дополнительных исследований быть использованы для характеристики состояния кровоснабжения кроветворных органов.

Известно, что серотонин вызывает сужение сосудов легких [56—58], почек [28, 59, 60], печени [61, 62], кишечника [63] и мозга [64—67], но при этом не страдает коронарное кровообращение. Сосуды сердца даже расширяются [57, 68]. На основании опытов с внутрикаротидным введением серотонина [69] предполагается наличие расширения и мозговых сосудов.

Ограничены сведения об изменениях циркуляции, вызванных серотином, в кроветворных органах и нет данных об особенностях действия на этот показатель других индолилалкиламинов в зависимости от их химического строения.

Используя в качестве показателя кровоснабжения органов накопление в них введенного внутривенно нейтрального красного, нами исследовались особенности его распределения на фоне воздействия ряда соединений из класса индолилалкиламинов [49, 70]. Учитывая видовые особенности фармакодинамики этих веществ, хорошо подтвержденные на примере изменений кровяного давления, работа проведена на мышцах и крысах, на которых ранее была изучена и противолучевая активность.

Многими исследователями уже сравнительно давно для характеристики кровоснабжения органов используется накопление в них введенных в общую циркуляцию витальных красителей [71—76]. Распределение красителей по органам в ранний период после введения определяется в основном состоянием местного кровообращения [77—79]. При расширении сосудов и усилении кровообращения накопление красителей в органе увеличивается, а при спазме сосудов и затруднении кровообращения, наоборот, уменьшается. С помощью данной методики уже и в клинической практике выявляют нарушения циркуляции крови в магистральных сосудах [80].

Для правильного анализа результатов опытов по изучению влияния индолилалкиламинов на распределение нейтрального красного необходимо иметь в виду динамику изменения содержания его в органах интактных животных в различное время после введения.

Как свидетельствуют об этом приведенные в табл. 61 данные, уже через 5 мин во всех органах, за исключением селезенки, накапливалось максимальное количество красителя, что обусловлено наличием у него высокого коэффициента диффузии [81]. В печени и коже оно удерживалось почти без изменений до 30 мин, а в остальных органах к этому времени статистически достоверно уменьшалось. В селезенке же наблюдали более сложные отношения. До 20 мин содержание красителя в ней увеличивалось, а затем через 30 мин несколько

Таблица 61

Накопление нейтрального красного в органах intactных мышей
в разное время после его внутривенного введения [49]

Орган	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Печень	$61 \pm 1,7$ (5)	$59 \pm 3,5$ (5)	$61 \pm 3,5$ (5)	$62 \pm 1,3$ (36)
Селезенка	24 ± 2 (5)	$39 \pm 3,5$ (5)	$44 \pm 2,3$ (5)	$35 \pm 0,9$ (36)
Легкие	$60 \pm 3,2$ (5)	$48 \pm 4,8$ (5)	$47 \pm 1,6$ (5)	$29 \pm 1,4$ (20)
Головной мозг	$50 \pm 2,4$ (5)	$49 \pm 4,1$ (5)	$47 \pm 2,1$ (5)	$39 \pm 3,0$ (5)
Почки	$62 \pm 2,2$ (5)	$55 \pm 5,5$ (5)	$51 \pm 4,1$ (5)	$35 \pm 1,1$ (36)
Мышцы	$21 \pm 0,6$ (5)	$18 \pm 1,6$ (5)	$14 \pm 0,6$ (5)	$10 \pm 0,6$ (25)
Кожа	$17 \pm 1,5$ (5)	$18 \pm 1,0$ (5)	$20 \pm 6,0$ (5)	$17 \pm 1,3$ (19)

Примечание. Содержание красителя в этой и последующих таблицах в величинах экстинкции $X \cdot 10^2$ в пробе; в скобках указано число опытов.

уменьшалось, но все еще сохранялось на более высоком уровне, чем через 5 мин после введения.

Об изменении в органах содержания красителя через 30 мин на фоне одновременного применения эффективного в радиозащитном отношении представителя индоллалкиламинов — мексамина можно судить по приведенным в табл. 62 данным. Под влиянием этого препарата накопление нейтрального красного в коже и селезенке статистически достоверно уменьшалось, а

Таблица 62

Накопление нейтрального красного через 30 мин после его введения
в органах мышей под влиянием мексамина [70]*

Орган	Физиологический раствор (контроль)	Мексамин 50 мг/кг	Орган	Физиологический раствор (контроль)	Мексамин 50 мг/кг
Печень	$62 \pm 1,3$ (36)	$65 \pm 1,9$ (16)	Легкие	$29 \pm 1,4$ (20)	$49 \pm 2,6$ (16)
Селезенка	$35 \pm 0,9$ (36)	$14 \pm 1,3$ (16)	Почки	$35 \pm 1,1$ (36)	$50 \pm 2,9$ (16)
Кожа	$17 \pm 1,3$ (19)	$10 \pm 0,6$ (9)	Мышцы	$10 \pm 0,6$ (25)	$26 \pm 1,6$ (5)
Головной мозг	$39 \pm 3,0$ (5)	$59 \pm 3,1$ (5)			

* Изменение накопления красителя во всех органах, за исключением печени, статистически достоверно ($P < 0,01$).

в головном мозгу, легких, почках и мышцах увеличивалось. Характер изменений в двух первых органах должен рассматриваться как доказательство развития в них сосудистого спазма в первые минуты после внутрибрюшинного введения мышам мексамина. Эти нарушения, по-видимому, являются основной причиной развития органной гипоксии.

Что же касается обнаруженного увеличения концентрации красителя в других органах, то ему можно дать двойное объяснение. Во-первых, не исключено, что в результате перераспределительной сосудистой реакции в течение какого-то короткого промежутка времени в указанных органах происходит расширение сосудов, и, как результат, отложение большого количества нейтрального красного. Но возможно и другое объяснение. Уже упоминалось, что у контрольных животных, не получавших препарат, в перечисленных органах концентрация красителя вначале бывает более высокой, а через 30 мин она закономерно уменьшается. Поэтому можно предполагать, что повышение содержания красителя в органах животных, получавших препарат, обусловлено не его накоплением, а затруднением вымывания в результате нарушенного кровообращения.

Основное отложение красителя в органах завершается в течение первых 5 мин, а затем наступает процесс его вымывания. Поэтому, если бы обнаруженное под влиянием мексамина увеличение содержания красителя в легких, головном мозгу, почках и мышцах было связано с расширением сосудов, то оно было бы наиболее выражено именно в первые 5 мин после его применения. Однако контрольные опыты, где животных забивали через 5 мин после введения им нейтрального красного и амина, показали, что в этот период только в мышцах наблюдалось статистически достоверное увеличение концентрации красителя, а в почках, легких и головном мозгу изменения были несущественными. Следовательно, нельзя считать доказанным, что мексамин способен вызывать расширение сосудов в почках, легких и головном мозгу.

В отличие от периода в 30 мин через 5 мин отчетливо выступает уменьшение содержания красителя в печени, свидетельствующее об имеющейся в это время выраженной сосудистой реакции на введение радиопротектора. Уменьшение накопления нейтрального красного в селезенке и коже было примерно таким же, как и в более поздний период.

Если имеющееся увеличение содержания красителя в легких через 30 мин — следствие застоя крови в малом кругу кровообращения, то естественно ожидать ухудшения условий насыщения ее кислородом. Это может повлечь за собой развитие и общей гипоксии, наряду с той, которая предполагается в селезенке и коже в связи с развитием в них спазма сосудов.

Обнаруженные нами изменения в распределении нейтрального красного по органам под влиянием мексамина нашли

Влияние неэф
на накоплен

Органы

Селезенка

Кожа

Головной мозг

Легкие

Почки

Мышцы

Примеч

подтверждение в работах других авторов [82, 83]. Появление спазма сосудов, вызываемого мексамином в селезенке, показано и при изучении накопления в ней введенного в общую циркуляцию радиоактивного изотопа фосфора [82], а также в прямых опытах с использованием онкометрической методики [29, 32].

В случае применения других эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов у мышей наблюдали такие же изменения в накоплении красителя в органах, как и для мексamina [49, 70]. Причем наиболее активный в опытах на сосудах изолированного уха кролика серотонин не имел преимуществ по этому показателю перед мексamiном, 5-хлор- и 5-фтортриптамином. Всем этим веществам уступал триптамиин.

По другому влияли на накопление нейтрального красного индолилалкиламины, лишенные противолучевой активности. Производные триптамиина с заместителем в положениях 4, 6 или 7 индольного цикла, в первичной аминогруппе, в α -положении аминоэтильной цепи, а также гомологи триптамиина с удлиненной боковой цепью слабо или совсем не задерживали поступление красителя в кожу и кроветворный орган — селезенку (табл. 63). На примере 4-хлортриптамиина показано отсутствие изменений и в легких. Но в мозгу и в мышцах мышей под влиянием этого амина увеличение содержания нейтрального красного было таким же, как и при введении высокоэффективных радиозащитных соединений этого класса. Видимо, изменения в данных органах не имеют решающего значения для радиозащитного действия веществ. Определяющим для него являются нарушения кровообращения в кроветворных органах.

При изучении противолучевых свойств индолилалкиламинов

Таблица 63

Влияние неэффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов на накопление нейтрального красного через 30 мин после его введения в органах мышей [70]

Орган	Физиологический раствор (контроль)	4-Хлор-триптамиин	4-Метокси-триптамиин	6-Метокси-триптамиин
Селезенка	$35 \pm 0,9$ (36)	$27 \pm 1,3$ (16)	$35 \pm 2,0$ (7)	$30 \pm 5,4$ (7)
Кожа	$17 \pm 1,3$ (19)	$16 \pm 2,2$ (5)	$19 \pm 1,6$ (5)	$20 \pm 3,4$ (5)
Головной мозг	$39 \pm 3,0$ (5)	$59 \pm 1,7$ (10)	—	—
Легкие	$29 \pm 1,4$ (20)	$29 \pm 0,8$ (5)	—	—
Почки	$35 \pm 1,1$ (36)	$39 \pm 3,9$ (6)	$43 \pm 2,1$ (7)	$46 \pm 1,8$ (7)
Мышцы	$10 \pm 0,6$ (25)	$16 \pm 1,0$ (5)	—	—

Примечание. Содержание красителя не исследовали.

Орган	7-Метокси-триптами́н	NN'-Деметил-триптами́н	δ-Индолил-3-бутиламин	α-Метил-5-фтортриптами́н
Селезенка	29±2,4 (7)	30±2,6 (7)	32±1,9 (7)	28±2,8 (7)
Кожа	15±1,5 (5)	14±0,8 (5)	16±2 (5)	18±0,9 (7)
Головной мозг	—	—	—	—
Легкие	—	—	—	—
Почки	39±2,2 (7)	30±2,5 (7)	30±2,5 (7)	37±2,4 (7)
Мышцы	—	—	—	—

было найдено, что наличие в положении 5 индольного цикла метоксигруппы в молекуле γ-индолил-3-пропиламина придает этому соединению некоторую эффективность. Кроме того, при образовании амидной связи за счет L-α-аланина профилактическая активность мексамина не изменяется, а в случае β-аланина теряется.

Приведенные в табл. 64 данные свидетельствуют о полном соответствии изменений в накоплении красителя в селезенке под влиянием этих веществ с их противолучевой активностью.

Таблица 64

Влияние отличающихся по радиозащитным свойствам соединений на распределение нейтрального красного в органах мышей через 30 мин после введения [84]

Орган	Неэффективные соединения		Эффективные соединения	
	γ-индолил-пропиламин*	N-β-аланил-5-метокситриптами́н**	γ-5-метокси-индолил-3-пропиламин*	N-L-α-аланил-5-метокситриптами́н**
Легкие	20±2,0	36±4,1	39±1,5	39±1,2
Селезенка	29±0,6	37±2,5	22±1,3	14±1,7
Почки	31±1,0	39±2,1	—	42±1,5
Головной мозг	41±0,9	43±3,3	55±1,2	53±3,2
Мышцы	10±3,2	10±3	15±0,1	16±0,4
Кожа	—	22±1,0	—	11±0,6

* Число опытов — 5.

** Число опытов — 6.

Эффективные в радиозащитном отношении γ-5-метокси-индолил-3-пропиламин и N-L-α-аланил-5-метокситриптами́н вызывают

у животных значительное уменьшение накопления красителя в коже, селезенке и увеличение в головном мозгу, легких и мышцах. Указанное влияние было слабо выражено у γ -индолил-3-пропиламина и N- β -аланил-5-метокситриптамина, т. е. соединений, не способных ослаблять у животных тяжесть лучевого поражения.

У мышей нельзя получить достаточного для исследования количества костного мозга, что затрудняет изучение у них состояния его кровоснабжения методом, основанным на рас-

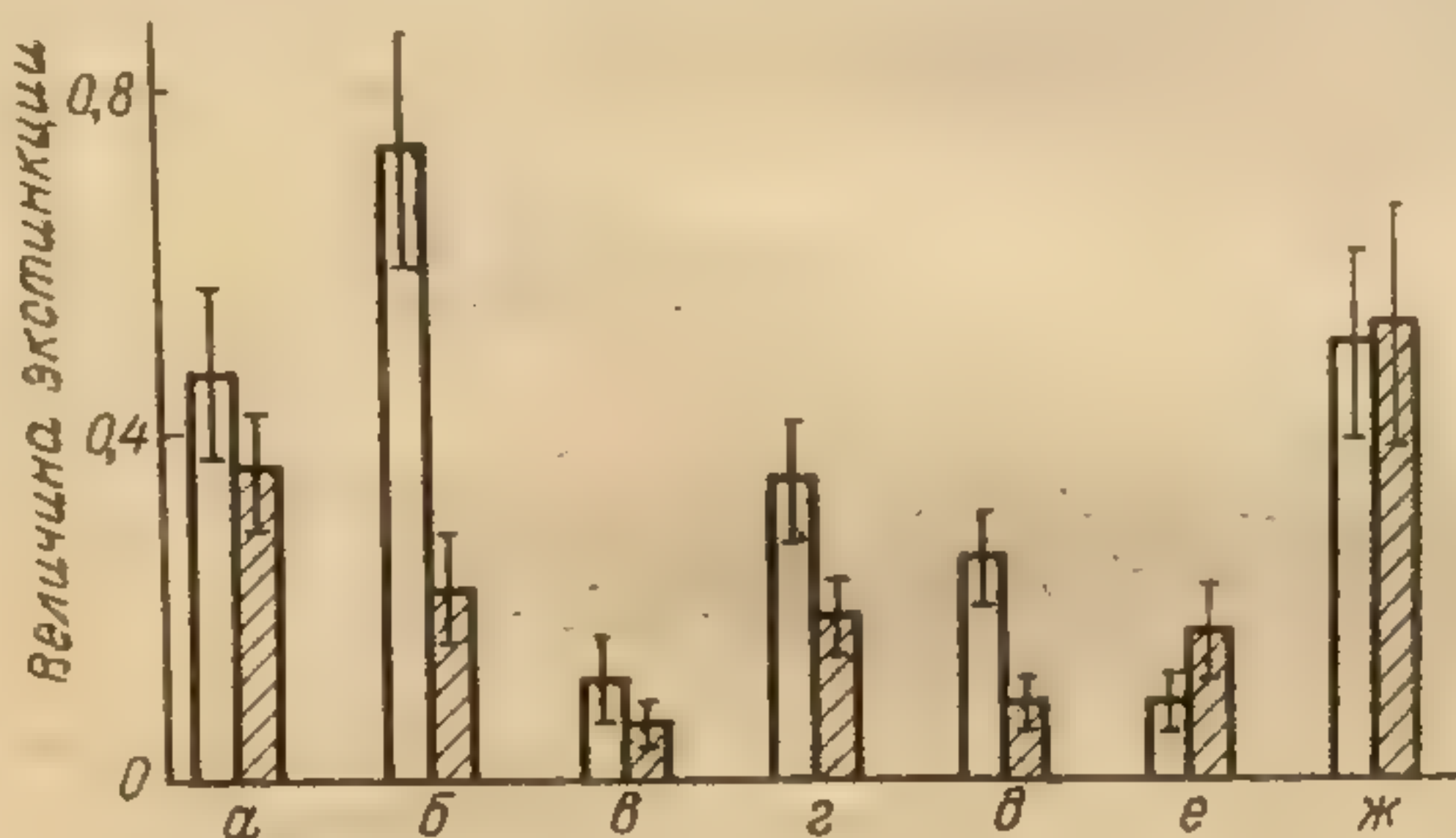


Рис. 23. Распределение нейтрального красного в органах крыс после введения им физиологического раствора (□) и мексаметина (заштрихованная часть) [70]:

а — печень; б — селезенка; в — кожа; г — костный мозг; д — семенники; е — мышцы; ж — почки.

пределении красителя. В связи с этим были проведены дополнительные исследования на крысах-самцах [70]. Результаты этих опытов приведены на рис. 23. Из рисунка следует, что у крыс мексаметин вызывает существенное уменьшение накопления нейтрального красного через 30 мин после его внутривенного введения в костном мозге, селезенке, коже, семенниках и даже в печени. В мышцах, как и у мышей, наблюдалось повышение содержания красителя, а в почках оно оставалось без значительных изменений.

Таким образом, рассмотренные в настоящем разделе данные свидетельствуют о выраженном ослаблении кровоснабжения кроветворных органов у мышей и крыс под влиянием эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов. Подобным действием не обладали производные и гомологи триптамина, лишенные противолучевой активности. Следовательно, имеется параллелизм в изменении радиозащитных свойств и способности вызывать нарушения циркуляции крови в гемопоэтических органах при воздействии соединений, отличающихся по химическому строению.

Появление спазма сосудов в кроветворных органах, по-видимому, является ведущей причиной обнаруживаемого в них кислородного голодания, о чем более подробно будет изложено в следующем разделе.

ИЗМЕНЕНИЕ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОРГАНАХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ

Ван дер Меер и Ван Беккум [85] были первыми исследователями, которым удалось использовать достижения полярографического метода для доказательства того, что серотонин и триптамин вызывают у мышей в кроветворных органах падение напряжения кислорода. Результаты их опытов, приведенные в табл. 65, свидетельствуют о том, что этот эффект регистрируется

Таблица 65

Влияние серотонина и триптамина на напряжение кислорода в селезенке мышей [85]

Соединение	Число мышей	Доза, мг/мышь	Уменьшение pO_2 , % контроля	Среднее время эффекта, мин
Серотонин	5	0,01	$22 \pm 4,1$	$6 \pm 0,7$
	7	0,05	$58 \pm 3,8$	$33 \pm 1,6$
	7	0,1	$66 \pm 5,6$	$25 \pm 6,1$
	9	0,5	$80 \pm 2,8$	$63 \pm 5,1$
	10	1,0	$86 \pm 3,8$	$74 \pm 10,0$
	9	2,0	$80 \pm 3,5$	$76 \pm 5,3$
	6	3,0	$79 \pm 3,9$	$14 \pm 2,0$
	8	10,0	$73 \pm 3,0$	$15 \pm 1,2$
	6	20,0	$79 \pm 8,6$	$24 \pm 3,6$
	6	0,3	$36 \pm 5,8$	$14 \pm 1,8$
Триптамин	6	1,0	$62 \pm 4,8$	$21 \pm 4,1$
	4	3,0	$55 \pm 6,1$	$27 \pm 8,2$
	6	6,0	$58 \pm 9,7$	$24 \pm 3,6$

уже при очень небольшой дозе серотонина. Достигая максимума при дозе 0,5 мг/кг, напряжение больше не падает, несмотря на увеличение дозы препарата даже до 20 мг на одну мышь. Более того, в пределах доз от 3 до 20 мг на одну мышь наблюдается отчетливое сокращение времени гипоксического состояния в органах. Триптамин по действию уступал серотонину.

С изменениями напряжения кислорода в селезенке хорошо коррелировало влияние серотонина на выживаемость облученных мышей. Серотонин вызывает у мышей отчетливое снижение артериального давления. Поэтому авторы выясняли, не связано ли с этим развитие гипоксии. Сопоставление полученных результатов по изменению рассматриваемых двух показателей в зависимости от дозы препарата не позволило установить наличия между ними причинной зависимости.

В работе К. А. Зейтуни и др. [86] найдено, что таким же действием, как и серотонин, на напряжение кислорода в селезенке обладает мексамин.

Состояние гипоксии при введении животным эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов развивается не только в селезенке, но и в костном мозге [87, 88], подкожной клетчатке [89], мышечной ткани, почке и семенниках [90, 91]. В печени напряжение кислорода остается без заметных изменений.

Падение напряжения кислорода, вызываемое индолилалкиламинами в селезенке, костном мозге, коже, семенниках, находится в полном соответствии с приводимыми ранее данными о развитии в этих органах спазма сосудов, о чем свидетельствовало уменьшение поступления в эти органы красителя. Значительно труднее объяснить аналогичное изменение напряжения кислорода в мышцах и почках, так как в этих органах отложение нейтрального красного увеличивалось. Одно из предположений по этому вопросу уже высказано в предыдущем разделе, где указывалось на возможное кратковременное расширение сосудов с последующим нарушением местного кровообращения, приводящим к более замедленному перераспределительному вымыванию красителя, благодаря чему содержание его в этих органах остается высоким.

О влиянии эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов на напряжение кислорода в головном мозгу имеются разноречивые результаты. По данным одних авторов в опытах на мышцах и крысах применение мексамина и серотонина или не сказывается на этом показателе или даже приводит к его повышению [90—93]. Другие, наоборот, обнаружили наличие гипоксии в этом органе при введении серотонина крысам [94] или серотонина и мексамина кошкам [66].

В работе, выполненной нами совместно с Э. Я. Граевским, М. М. Константиновой, О. М. Соколовой и А. Н. Шевченко [95], изучались особенности изменения напряжения кислорода в органах мышей после внутрибрюшинного введения (60 мг/кг) метоксид- и галогенопроизводных триптамина с различным положением замещающей группы, контрастно отличающихся по противолучевой активности и способности вызывать нарушение кровообращения кроветворных органов.

Вещества, имеющие заместители в положении 5 индольного цикла, вызвали отчетливое уменьшение напряжения кислорода в селезенке (рис. 24). В печени аналогичные изменения наблюдались только после введения мексамина. При этом гипоксия была менее выражена, чем в селезенке, и развивалась в более отдаленные периоды.

Препараты с замещенным положением 4 почти не оказывали влияния на уровень кислорода в исследованных органах: его напряжение после инъекции мышам 4-хлортриптамина колеба-

лось в пределах нормы, а отмеченное снижение, вызываемое 4-метокситриптамином, даже в селезенке не превышало 20%. Аналогичные различия в действии препаратов в зависимости от положения заместителя описаны в предыдущем разделе при изложении данных, касающихся распределения в органах нейтрального красного.

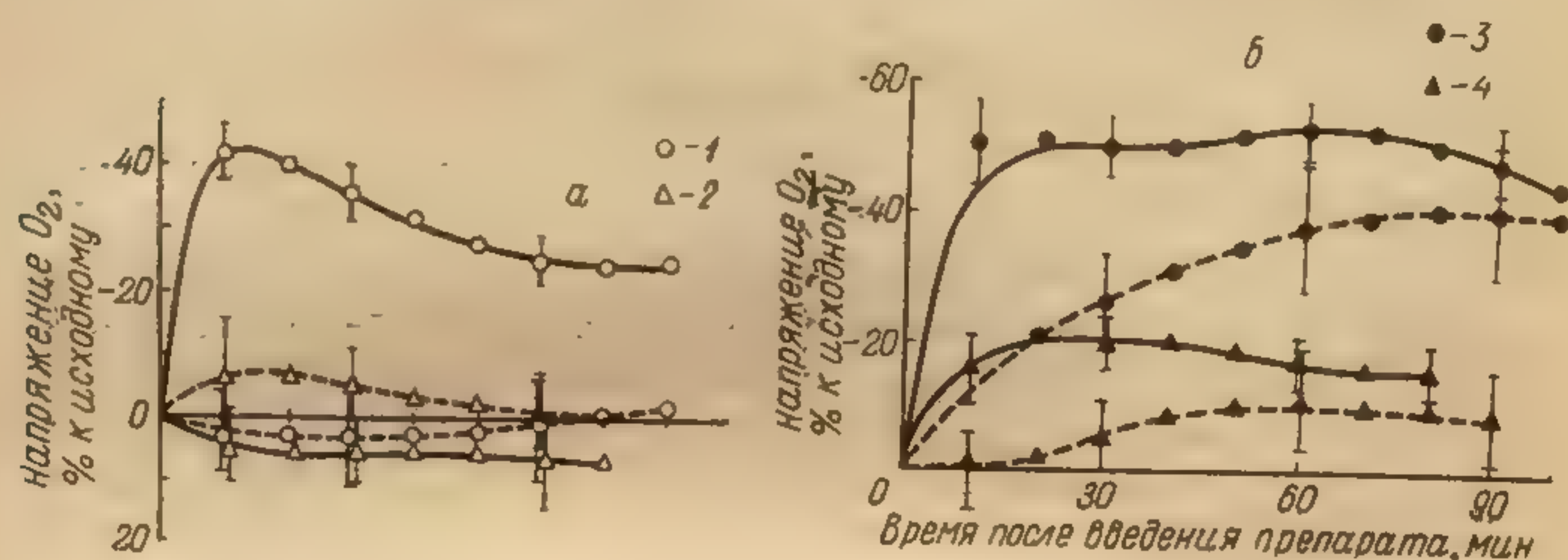


Рис. 24. Зависимость напряжения кислорода в тканях от введения индолил-алкиламинов [95]:

а — 5-хлортриптамиин (1) и 4-хлортриптамиин (2); б — мексамин (3) и 4-метокситриптамиин (4); — — — селезенка; — — — печень.

Для иллюстраций зависимости изменений напряжения кислорода в органах от нарушения в них местного кровообращения следует указать также на то, что адреналин, в отличие от индолилалкиламинов, по нашим данным [70], уменьшает накопление красителя не только в селезенке, но и в печени, и в обоих органах он вызывает падение напряжения кислорода [96, 97].

Однако имеются и исключения из общего правила о соответствии между изменениями кровоснабжения органов и напряжения в них кислорода. Так, в опытах на кошках падение напряжения кислорода в головном мозгу после применения серотонина наблюдалось даже в том случае, когда не было ни местных, ни общих нарушений гемодинамики [66, 98].

Кислородный баланс в органах является функцией не только состояния в них кровообращения, но и общего потребления кислорода и интенсивности эндогенного дыхания, поэтому следует рассмотреть данные по изменению этих показателей у животных в условиях применения индолилалкиламинов.

Вскоре после открытия серотонина было изучено его влияние на потребление животными кислорода, причем обнаружались видовые особенности действия [99, 100]. У белых крыс, например, серотонин вызывал угнетение потребления кислорода на 40—45% исходного уровня. Но этот эффект отсутствовал в опытах на кроликах, морских свинках и собаках. Близкое к серотонину влияние на потребление кислорода оказывали триптамиин и гистамин. Действие триптамина отличалось сравнительно поздним началом, а гистамина большей длительностью.

Влияние триптамина на общее потребление крысами кислорода изучали также Е. Ф. Романцев и А. В. Савич [101]. Им удалось показать, что не только триптамин, но и другие противолучевые препараты, такие, как L-цистеин, β -меркаптоэтил-

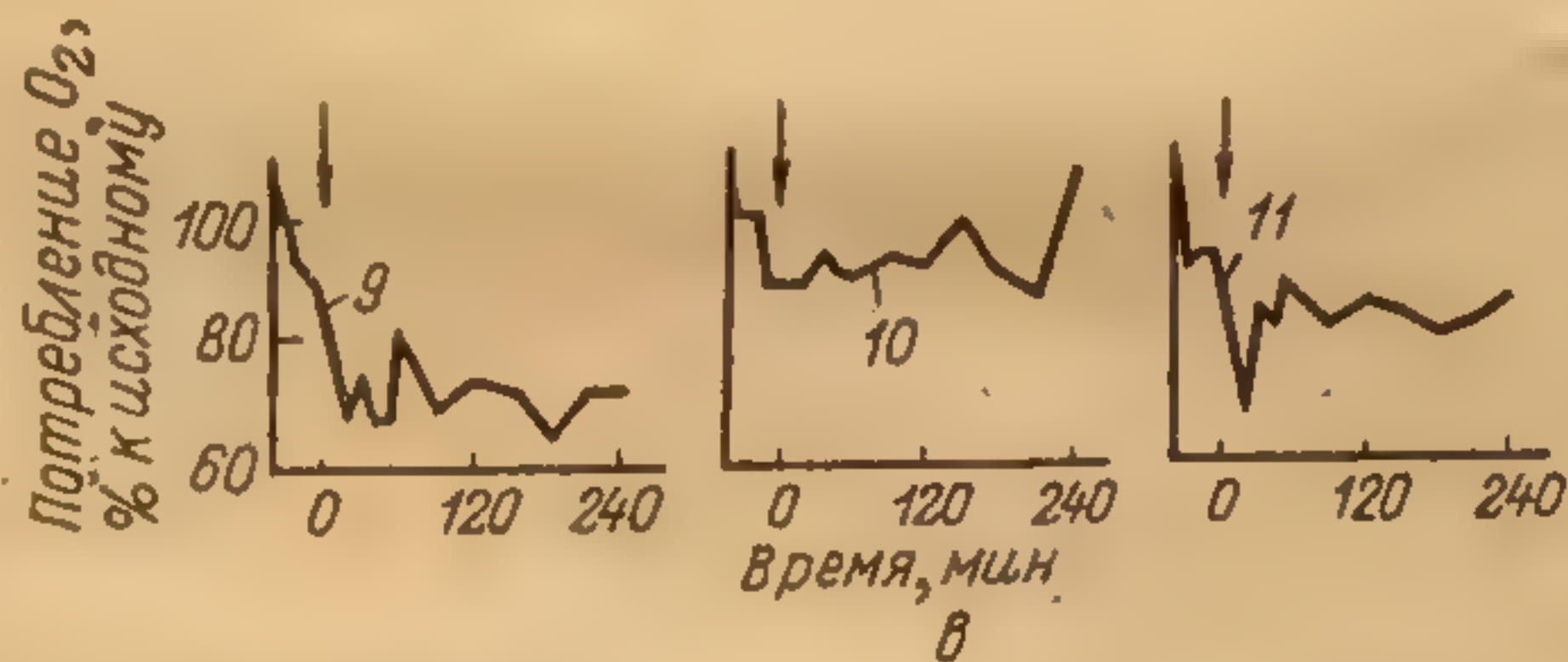
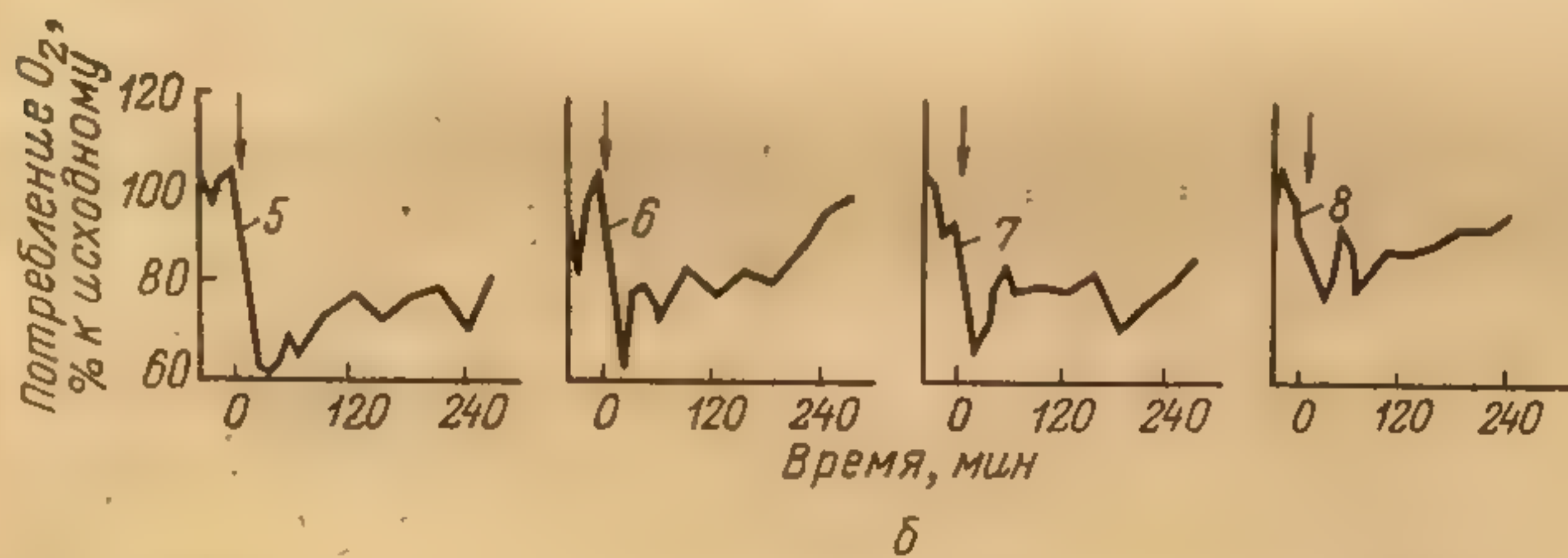
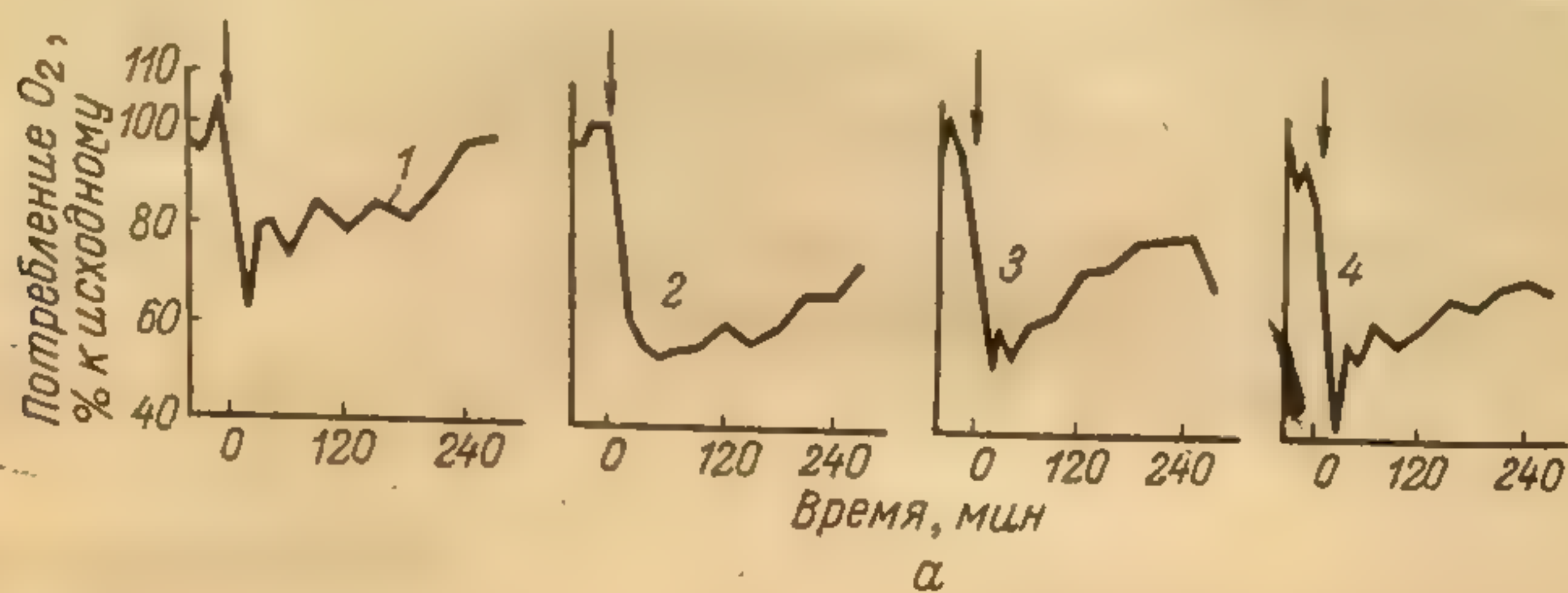


Рис. 25. Зависимость общего потребления кислорода у мышей от действия индолилалкиламинов эффективных (а), малоэффективных (б) и неэффективных (в) в радиозащитном отношении (стрелкой указан момент введения препарата) [104]:

1 — триптамин; 2 — 5-метилтриптамин; 3 — 5-хлортриптамин; 4 — мексамин; 5 — 4-метилтриптамин; 6 — 1-метилтриптамин; 7 — 6-хлортриптамин; 8 — 6-метилтриптамин; 9 — N-монометилтриптамин; 10 — δ -индолил-3-бутиламин; 11 — 5-метокси- δ -индолил-3-бутиламин.

амин, β -меркаптопропиламин, способны вызывать у животных уменьшение потребления кислорода. Анализируя результаты проведенных опытов, авторы не исключают значения обнаруженных изменений в механизме противолучевого действия переносимых соединений, но, по их мнению, радиозащитный

эффект зависит и от других факторов. Основанием для подобного заключения явились результаты опытов, в которых получено примерно одинаковое снижение потребления животными кислорода, независимо от радиозащитной активности веществ. Кроме того, заметные изменения в потреблении кислорода отмечались и в сравнительно поздний период (через 3 ч), когда радиорезистентность животных уже возвращалась к исходному уровню.

Уменьшение общего потребления животными кислорода, вызванное применением противолучевых средств, описано также

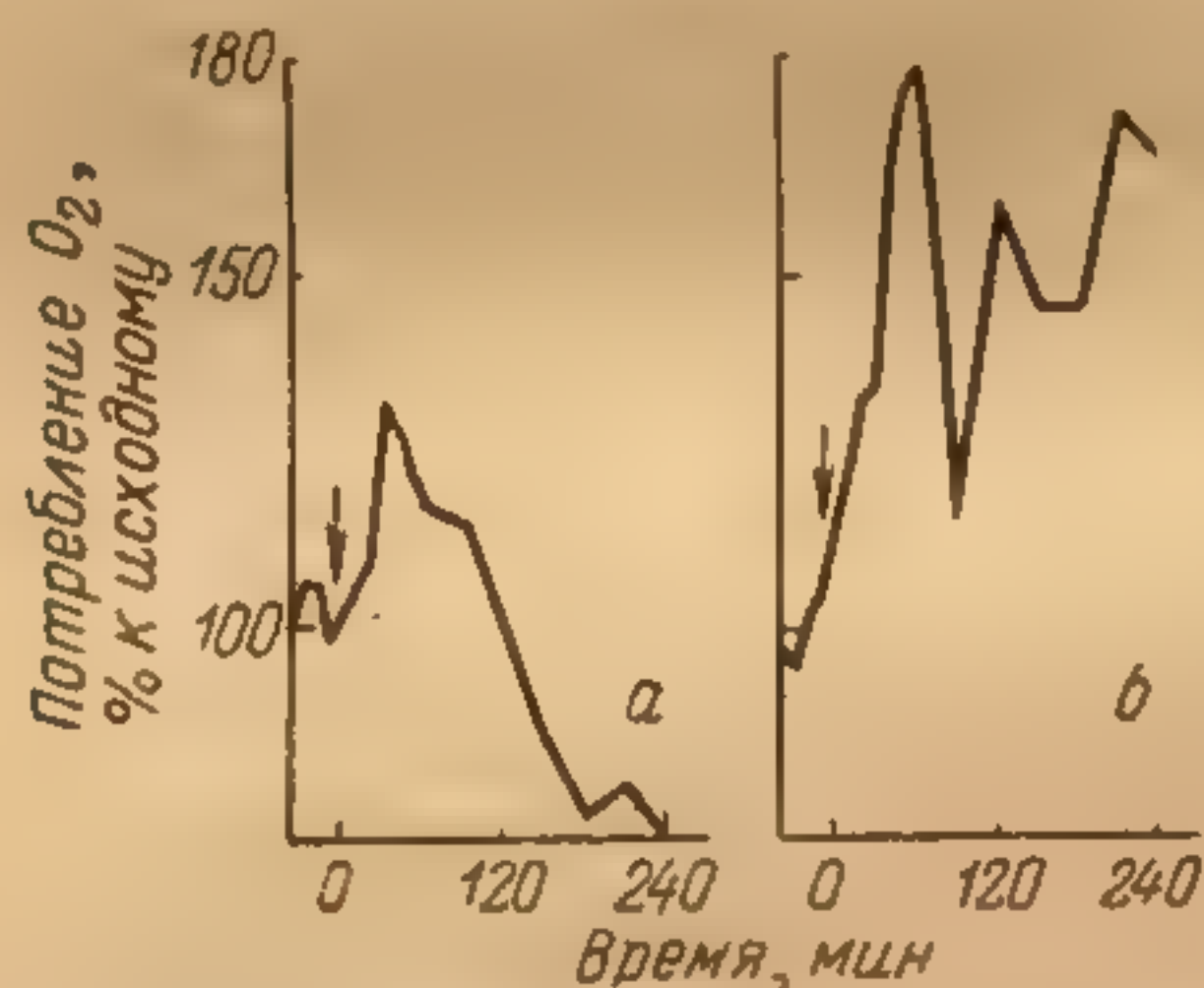


Рис. 26. Изменение общего потребления кислорода у мышей под влиянием N, N'-диметилтриптамина (а) и α-метилтриптамина (б) [104].

и другими исследователями [102, 103], но до настоящего времени остается неясной роль этих изменений в механизме радиозащитного действия. В опытах на мышах нами [104] сопоставлялось влияние на общее потребление кислорода индолилалкиламинов, отличающихся между собой по их способности уменьшать у животных тяжесть лучевого поражения. Исследование выполнено в специально сконструированном [105] приборе типа Иссекутц [106]. В контрольных опытах установлено, что ограничение подвижности животных, связанное с пребыванием в камере, и без воздействия препаратов через 2—3 ч приводит к некоторому уменьшению потребления кислорода. Это следует учитывать при проведении длительных опытов.

Как показано на рис. 25 а, все изученные индолилалкиламины, имеющие заместители в положении 5 индольного цикла, сильнее триптамина уменьшали у животных общее потребление кислорода. Слабее влияли на изменения этого показателя вещества, малоэффективные или неэффективные в радиозащитном отношении (рис. 25, б, в). Некоторые из соединений, относящихся к последней группе, — N, N'-диметилтриптамиин и α-метилтриптамиин, давали даже повышение общего потребления кислорода (рис. 26).

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что, хотя N-монометилтриптамиин и не оказывал благоприятного влияния на исход лучевого поражения; он отчетливо снижал у мышей потребление кислорода (см. рис. 25, в).

При изложении данных о радиозащитном действии производных триптамина с различной длиной алкоксизаместителя в положении 5 индольного цикла упоминалось об уменьшении

эффективности по мере удлинения цепи заместителя. Но, по данным И. Г. Красных [цит. по 49], такой же ряд образуют эти вещества и при сопоставлении их способности уменьшать у животных потребление кислорода (рис. 27).

Приведем еще один пример, касающийся этого вопроса. При комбинированном применении индолилалкиламинов и аминоктиолов, как упоминалось в гл. 2, возрастает длительность ра-

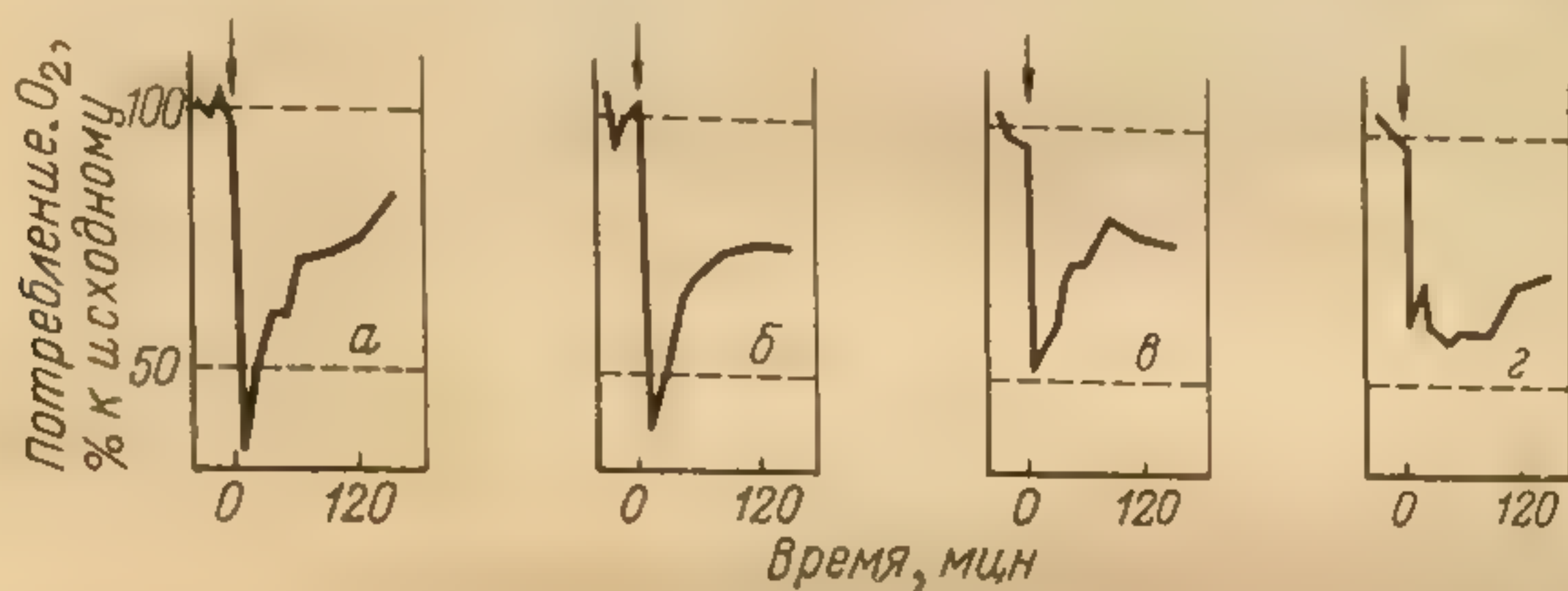


Рис. 27. Влияние алкокситриптаминов на общее потребление мышами кислорода [49]:

а — мексамин; б — 5-этокситриптамиин; в — 5-пропокситриптамиин; г — 5-бутокситриптамиин.

диозащитного действия. Это находится в согласии с результатами опытов И. Г. Красных [цит. по 49], который установил что в условиях комбинированного применения мексамина и цистеамина потребление животными кислорода даже в течение второго часа остается на низком уровне, в то время как при раздельном их введении в этот период уже отмечается отчетливое ослабление действия веществ (рис. 28).

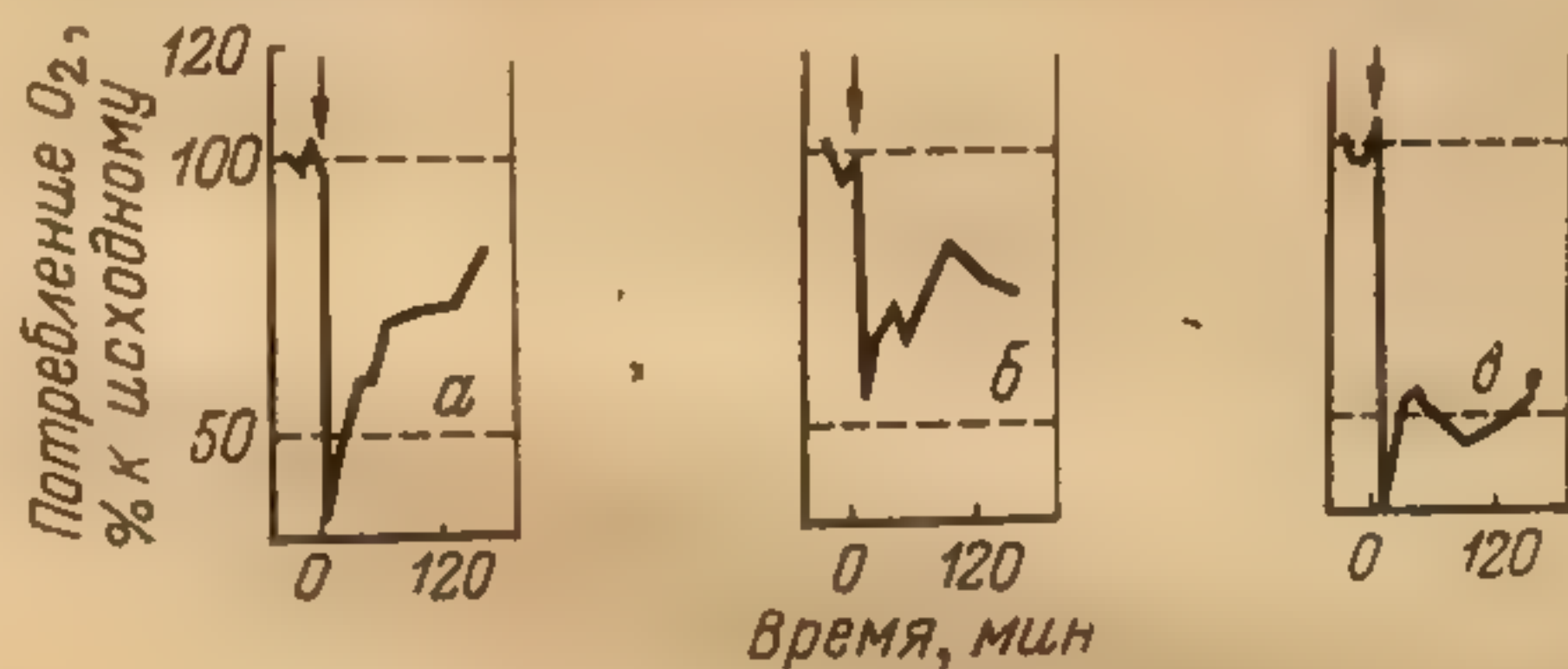


Рис. 28. Влияние мексамина и цистеамина при их раздельном и комбинированном применении на общее потребление кислорода мышами [49]: а — мексамин; б — цистеамин; в — мексамин+цистеамин.

Следовательно, и при изучении связи между химическим строением индолилалкиламинов и их действием, и при комбинированном их применении с аминоктиолами отмечается известный параллелизм в изменении у животных общего количества потребляемого кислорода и радиорезистентности.

Относительно влияния на тканевое дыхание даже наиболее изученного представителя индолилалкиламинов — серотонина в настоящее время нет единого мнения. При введении его животным одни авторы наблюдали усиление [107], другие угнетение эндогенного дыхания гомогенатов органов [108], а третьи не обнаружили каких-либо изменений [109].

По данным С. Я. Рапопорта и др. [36], имеется корреляция между противолучевой активностью серотонина и вызываемым им понижением эндогенного дыхания тканей мозга.

В опытах В. С. Раевского [цит. по 49] изучалось тканевое дыхание гомогенатов ряда органов у крыс через 20 мин после внутрибрюшинного введения им триптамина в дозе 75 мг/кг.

Результаты этих исследований, представленные в табл. 66, свидетельствуют о неодинаковом изменении данного показателя

Таблица 66

Поглощение кислорода (мкл/г сухого вещества) тканями интактных крыс и крыс, которым вводили триптамин

Орган	Физиологический раствор (контроль)		Триптамин			Поглощение кислорода, % контроля
	n	M±m	n	M±m	P	
Печень	28	3,57±0,19	28	3,58±0,22	>0,5	100,3
Селезенка	14	3,22±0,13	14	3,94±0,20	<0,01	122
Мозг	13	5,84±0,25	13	6,68±0,32	=0,05	114
Мышцы	17	2,57±0,24	17	2,07±0,22	>0,1	79

в различных органах. В печени эндогенное дыхание практически не изменялось, но гомогенаты селезенки и мозга крыс, получавших триптамин, поглощали кислорода больше, чем гомогенаты тех же органов животных контрольной группы. В скелетных мышцах под влиянием триптамина, напротив, отмечалось уменьшение поглощения кислорода. При статистической обработке эти различия оказались недостоверными. Однако, в связи с тем что изменения указанной направленности обнаружены в 14 опытах из 17, нельзя их считать случайными.

Другими исследователями [110] уменьшение поглощения кислорода мышечной тканью описано при введении крысам цистамина. В общем балансе потребления кислорода животными значительная часть приходится на долю мышечной ткани. Поэтому вероятно, что наблюдаемое у животных уменьшение общего потребления кислорода под влиянием индолилалкиламинов и меркаптоалкиламинов обусловлено этим снижением эндогенного дыхания мышечной ткани.

Различия в изменении интенсивности тканевого дыхания печени, селезенки и мозга, по-видимому, связаны с обнаруженными особенностями изменения кровоснабжения этих органов

при введении животным триптамина. Отсутствие существенных изменений эндогенного дыхания в печени хорошо согласуется с тем, что кровоснабжение этого органа под влиянием индолилалкиламинов нарушается мало. В селезенке и мозгу отмечаются наиболее значительные нарушения кровоснабжения, что может привести к накоплению продуктов неполного распада, для окисления которых требуется дополнительное количество кислорода. Это может быть одной из ведущих причин усиления тканевого дыхания в данных органах. В свою очередь, усиление эндогенного дыхания, видимо, усугубляет гипоксию, возникающую благодаря нарушению местного кровообращения.

Таким образом, применение эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов сопровождается спазмом сосудов в ряде органов и, что очень важно, в кроветворных. Это, вероятно, является главным фактором, ответственным за обнаруживаемое в них падение напряжения кислорода. Кроме того, есть основание предполагать, что гипоксическое состояние усиливается вызываемым индолилалкиламинами уменьшением общего потребления кислорода и повышением в кроветворных органах интенсивности эндогенного дыхания. Те индолилалкиламины, которые лишены противолучевой активности, существенно не нарушают кровоснабжение кроветворных органов, слабо влияют на общее потребление животными кислорода и его напряжение в кроветворных органах.

Подтверждением гипоксического механизма радиозащитного действия этого класса соединений служат также данные [89, 111] об уменьшении эффективности серотонина у крыс, если они в момент облучения находились при повышенном давлении кислорода. В тех же условиях опыта противолучевая активность серусодержащих протекторов или совсем не изменялась, или ослабевала только незначительно [89, 111—113].

Гипотеза о гипоксическом механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов и других фармакологически активных радиопротекторов наиболее аргументирована и доказана, и все же имеются данные, объяснение которых затруднено. Приведем примеры, подтверждающие сказанное.

Как уже упоминалось, противолучевая активность серотонина снижается, если животных облучать в атмосфере кислорода при 4—5 атм. В то же время при потенциометрическом измерении напряжения кислорода в подкожной клетчатке крыс найдено, что уже при 2 атм падение его напряжения, вызываемое серотином, устраняется полностью, но радиозащитный эффект при этом почти не снижается [111].

Можно было думать, что такое расхождение обусловлено различиями в динамике изменений напряжения кислорода в подкожной клетчатке и кроветворных органах, поражение которых определяет исход острого лучевого воздействия. Однако Э. Я. Граевский и М. М. Константинова [113] столкнулись

с аналогичным фактом при сопоставлении влияния дыхания мышцей чистым кислородом на противолучевую активность адреналина и нитрита натрия и на вызываемые ими изменения напряжения кислорода в кроветворном органе — селезенке. Оказалось, что в этих условиях опыта радиозащитный эффект только уменьшался, но полностью не снимался, а напряжение кислорода в селезенке было даже выше, чем у контрольных животных, которые дышали воздухом и не получали препарат.

Э. Я. Граевский и др. [114] при введении мышам мексамина и серотонина не обнаружили достаточной корреляции между

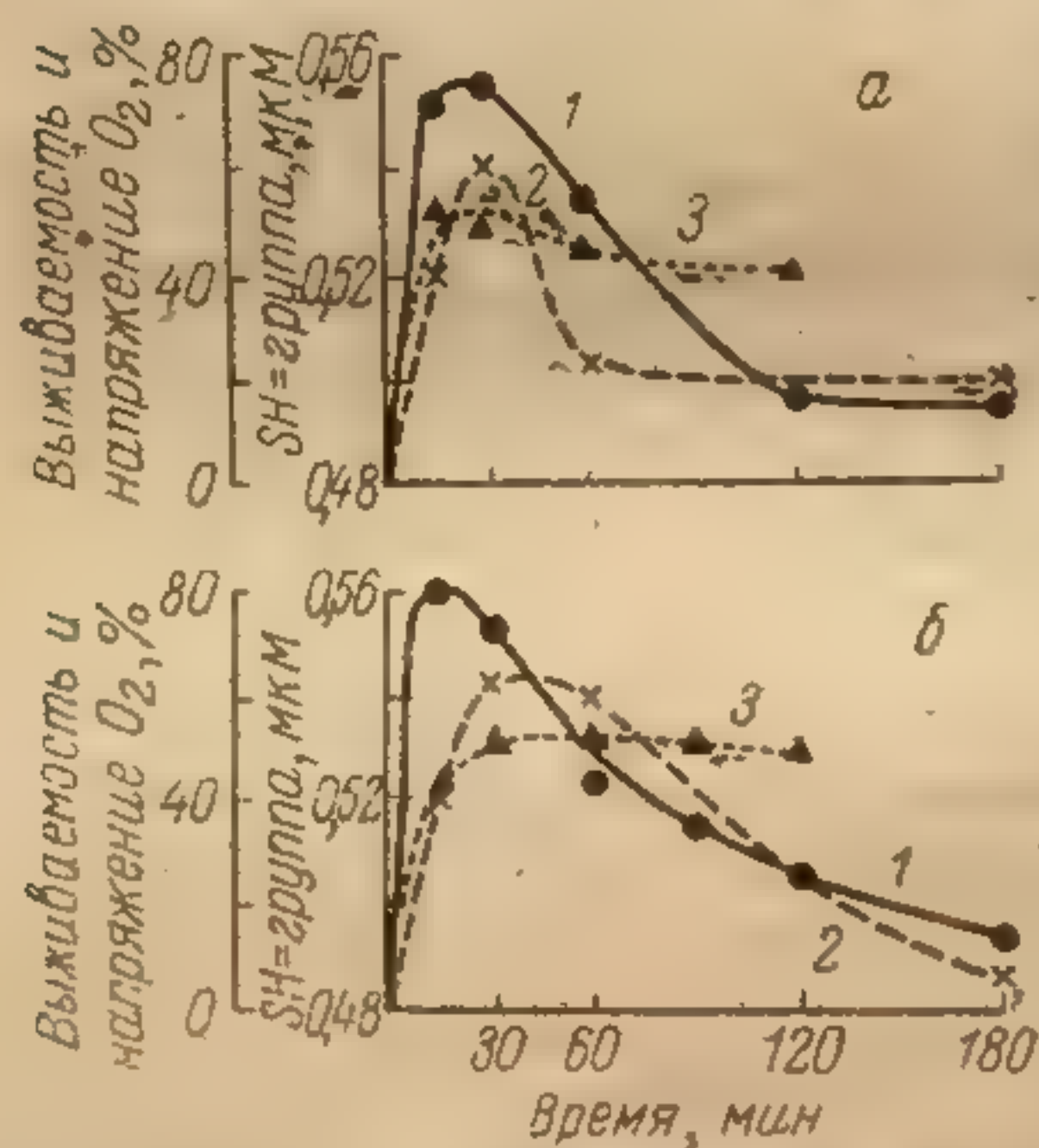


Рис. 29. Влияние серотонина (а) и мексамина (б) на выживаемость облученных мышей (1), уровень SH-групп (2) и напряжение кислорода (3) в селезенке [114].

изменением во времени радиорезистентности и напряжения кислорода в селезенке. Так, низкий уровень последнего показателя удерживался даже спустя 2 ч после введения препарата, хотя радиозащитное действие к этому времени уже практически отсутствовало (рис. 29). С этими замечаниями необходимо считаться особенно в связи с тем, что они высказаны исследователями, ранее представившими много фактов для обоснования гипотезы о гипоксическом механизме радиозащитного действия фармакологически активных веществ, в том числе и индоллалкиламинов. Однако, как нам представляется, приведенные результаты опытов не могут служить основанием для окончательных выводов по ряду обстоятельств. Во-первых, современная полярографическая методика позволяет измерять напряжение кислорода не внутри клетки, а в мелких сосудах поврежденной, прилегающей к электроду, части органа. Между тем, внутри клетки, в ее отдельных микроструктурах, динамика изменения напряжения кислорода под влиянием препарата может иметь свои особенности. Во-вторых, при измерении напряжения кислорода животные находятся в фиксированном, а при облучении в свободном состоянии, что не исключает возникновения разных фармакологических реакций на введение одного и того же препарата. Наконец, в-третьих, исход лучевого воздействия, видимо, в большей степени зависит от степени поражения не селезенки, а костного мозга. Поэтому радиозащитный эффект лучше сопоставлять с изменениями напряжения кислорода именно в костном мозге. Данные работы [88] свидетельствуют о том, что в отличие от селезенки в этом органе уже через час после введения мексамина и особенно серотонина отмечается ослабление их действия на напряжение кислорода.

В настоящее время с помощью метода измерения флуоресценции пиридиновых нуклеотидов коэнзимных систем определена также и внутриклеточная концентрация кислорода [115]. Причем эти авторы указывают на отсутствие признаков гипоксии не только в случае применения аминотиолов и цистеина, но и серотонина, и диметилсульфоксида. Только аминазин и парааминопропиофенон вызвали уменьшение в клетках концентрации кислорода, коррелирующее с их радиозащитным действием. К сожалению, в работе объектом исследования служил эпителий кишечника, поражение которого, как ранее считалось [116, 117], не ослабляется индолилалкиламидами. Позже выяснилось [117a], что мексамин, например, защищает этот орган только в короткие промежутки времени после введения. Поэтому после применения индолилалкиламинов в кишечнике можно ожидать наличия лишь кратковременной гипоксии, что затрудняет ее обнаружение.

Об отсутствии зависимости радиозащитного действия индолилалкиламинов от кислородного эффекта имеются также данные, полученные в модельных опытах [118]. Оказалось, что не только цистеамин, но и триптамин уменьшал изменение проницаемости, вызванное местным облучением кожи, независимо от того, был ли раствор, в котором вводили препарат в кожу, насыщен кислородом или азотом. Приводимые Баком с соавторами результаты опытов представляют известный теоретический интерес, но вряд ли правомерно отождествлять механизм защиты животных от гибели с защитой от местных изменений проницаемости.

По мнению Бака [119], гипотезе о гипоксическом механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов противоречит тот факт [120], что профилактическое применение серотонина нормализует у облученных животных экскрецию таурина, тогда как гистамин, противолучевая активность которого также объясняется развитием гипоксии, не влияет на упомянутый показатель. Однако это возражение может иметь силу только для веществ с равной по величине противолучевой активностью. В действительности же она значительно выше у серотонина, чем у гистамина. Поэтому отсутствие влияния последнего на выделение таурина с таким же основанием можно объяснить и его слабым радиозащитным действием.

Расхождения между изменениями напряжения кислорода в критических органах под влиянием индолилалкиламинов и их противолучевой активностью послужили основанием для предположений, в которых гипоксии отводится роль только пускового механизма. Особого внимания в этом плане заслуживают работы, выполненные Э. Я. Граевским с сотрудниками. В обстоятельных и интересных исследованиях на некоторых примерах они показали зависимость естественной радиорезистентности от содержания эндогенных меркаптосоединений [121—126]

и появление последних в организме животных при гипотермии, гипоксии и введении им радиопротекторов [121, 127—134]. По этому вопросу имеются также работы других исследователей, приведенные в обзоре Э. Я. Граевского [121].

Интересной является способность серусодержащих веществ увеличивать уровень безбелковых соединений, а также индолилалкиламинов и других веществ, действие которых сопровождается появлением гипоксии, — белковых эндогенных меркаптосоединений. Это обстоятельство, о чем уже упоминалось в гл. 5, могло бы объяснить усиление радиозащитного действия при комбинированном применении аминотиолов с гипоксией, индолилалкиламинами, метгемоглобинообразователями или другими веществами, противолучевая активность которых связана с появлением местного (органный) или общего кислородного голодания.

Э. Я. Граевский и др. [114] считают, что противолучевая активность индолилалкиламинов лучше коррелирует с уровнем эндогенных меркаптогрупп, чем с напряжением кислорода в радиочувствительных органах (см. рис. 29). Основной вывод, сделанный в работе [114], не вызывает возражений, но вместе с тем обращает на себя внимание имеющееся расхождение между уровнем меркаптогрупп и выживаемостью животных. При введении мышам серотонина или мексалина самый большой защитный эффект наблюдался уже к 15 мин, тогда как наиболее высокий уровень содержания меркаптогрупп достигался только к 30 мин. Кроме того, спустя час после применения серотонина уровень меркаптогрупп был уже низкий, хотя выживаемость животных в этот период оставалась еще достаточно высокой. По-видимому, необходимы дальнейшие исследования для установления зависимости радиозащитного эффекта индолилалкиламинов от вызываемого ими падения напряжения кислорода и увеличения уровня меркаптогрупп. Можно надеяться, что установление химического строения эндогенных меркаптосоединений, выделение их фракций и измерение реакционной способности в будущем позволит более глубоко выяснить их участие в механизме радиозащитного действия радиопротекторов, в том числе и индолилалкиламинов.

Признание роли индуцированных эндогенных радиопротекторов не исключает значения самой гипоксии в механизме противолучевой активности индолилалкиламинов. Ее роль может быть двоякой. С одной стороны, она может сама по себе уменьшать радиочувствительность, а с другой — служить пусковым механизмом для реализации эндогенных меркаптосоединений.

В последние годы появились сообщения Г. В. Сумарукова и других авторов [135—140] о связи радиозащитного действия индолилалкиламинов, аминотиолов, некоторых других веществ

и гипоксии с их свойством снижать у животных величину окислительно-восстановительного потенциала (Eh).

При облучении сверчков в условиях отдельного и комбинированного применения гипоксии и цистеина установлена прямая зависимость между радиочувствительностью и величиной Eh гемолимфы [135]. В другой работе [136] на том же объекте было показано, что радиозащитный эффект аноксии лучше коррелирует с вызываемыми ею изменениями Eh ($r=0,8$), чем с содержанием в гемолимфе кислорода ($r=0,4$).

Изменения Eh при действии некоторых веществ, в том числе и индолилалкиламинов, обнаружены также в опытах на мышах. Как правило, более эффективные радиопротекторы вызывают значительно большее падение Eh в сравнении со слабоэффективными. Исключение представляет только АЭТ, который по противолучевой активности не уступает цистамину или цистамину, но слабее их влияет на Eh в мышечной ткани.

В работах Н. М. Добровольского [88, 90] проведено сравнительное изучение изменений Eh и напряжения кислорода не только в мышечной ткани, но и в других органах, в том числе и кроветворных. Как и предыдущие исследователи, он нашел доказательства соответствия между величиной радиозащитного эффекта и способностью радиопротекторов изменять Eh . Однако анализ приводимого им материала позволяет говорить также и о наличии расхождений в изменении этих показателей. Например, учитывая высокую противолучевую активность АЭТ, серотонина и мексамина, следовало ожидать после их применения появления значительно большего, чем приведено в работе, уменьшения Eh .

Н. М. Добровольский отмечает наличие параллелизма в изменении напряжения кислорода и Eh в костном мозге мышей, которым вводили серотонин, мексамин или нитрит натрия.

К сожалению, до настоящего времени не проведено исследований с параллельным изучением изменений во времени Eh в кроветворных органах и радиорезистентности животных после применения индолилалкиламинов. Это помогло бы ответить на вопрос, имеется ли между этими сторонами действия веществ причинная зависимость. Однако совершенно очевидно, что даже при наличии таких данных трудно исключить значение самой гипоксии. Поскольку она вызывает изменения Eh в кроветворных органах, аналогичные тем, которые наблюдаются при воздействии индолилалкиламинов, можно думать, что применение этих веществ приводит к уменьшению Eh благодаря их способности понижать напряжение кислорода.

Таким образом, приведенные в настоящей главе материалы указывают на возможность связать противолучевую активность индолилалкиламинов с их фармакологическими свойствами, среди которых особое значение принадлежит их способности вызывать спазм сосудов кроветворных органов. Это приводит

к нарушению кровоснабжения, падению в них напряжения кислорода и, как следствие этого, повышению радиорезистентности. Развитию гипоксии способствует, видимо, также уменьшение общего потребления кислорода и усиление его расхода в результате стимуляции эндогенного дыхания после применения эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов.

Очень возможно, что гипоксия — это лишь начальная цепь явлений, развивающихся в кроветворных органах. Под влиянием радиопротекторов этого класса в критических органах повышается содержание эндогенных меркаптосоединений и понижается уровень *En*. Пока не известно, отображают ли они один и тот же или разные процессы, но вероятность повышения таким путем радиорезистентности допустима. Следовательно, можно предполагать, что значение гипоксии двойное. Она может снижать тяжесть поражения как непосредственно вследствие уменьшения выхода продуктов радиационнохимических реакций, так и в результате вызываемого ею появления веществ, легко реагирующих со свободными радикалами.

Задача будущих исследований состоит в определении величины вклада каждого из этих двух механизмов в радиозащитный эффект индолилалкиламинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin A. H. et al. *J. Physiol.*, **126**, 596 (1954).
2. Vane V. R. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **12**, 3, 344 (1957).
3. Vane V. R. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **14**, 1, 87 (1959).
4. Shaw E. N., Wooley D. W. *J. Pharmacol. Exptl Therap.*, **116**, 1, 164 (1956).
5. Quadbeck G., Rohm E. *Hoppe-seyler's physiol. Chem.*, **297**, 3—6, 229 (1954).
6. Grette K. *Acta pharmacol. et toxicol.*, **13**, 2, 177 (1957).
7. Betraccini G., Zamboni P. *Arch. internat. pharmacodyn.*, **113**, 138 (1961).
8. Жеребченко П. Г., Суворов Н. И. «Радиобиология», **3**, 4, 595 (1963).
9. Wooley D. W., Shaw E. *J. Biol. Chem.*, **203**, 1, 69 (1953).
10. Welsh J. H. *Nature*, **173**, 4411, 955 (1954).
11. Коштойац Х. С. «Изв. АН АрмССР. Биол. и с.-х. н.», **10**, 713 (1957).
12. Манухин Б. Н., Бузников Г. А. «Физиол. ж. СССР», **46**, 9, 1160 (1960).
13. Бузников Г. А. и др. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», **60**, 5, 59 (1965).
14. Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М., «Наука», 1967.
15. Wooley D. W., Shaw E. *J. Pharmacol. Exptl Therap.*, **121**, 1, 13 (1959).
16. Barlow R. B., Khan I. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **14**, 2, 265 (1959).
17. Gaddum J. H. et al. *Quart. J. Exptl Physiol.*, **40**, 1, 49 (1955).
18. Ducor P. *Strahlentherapie*, **117**, 3, 330 (1962).
19. Gray J. L. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **79**, 3, 384 (1952).
20. Gray J. L. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **80**, 4, 604 (1952).
21. Bacq Z. M., Alexander P. *Fundamentals of Radiobiology*. London, 1955.

22. Radivajevic D. V. et al. *Compt. rend. Soc. biol.*, **154**, 7, 1489 (1960).
23. Supek Z. et al. *International J. Radiation Biology*, **4**, 1, 111, (1961).
24. Gessner P. K. et al. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **130**, 126 (1960).
25. Gessner P. K. et al. *Nature*, **190**, 4771, 83 (1961).
26. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 193.
27. Reid G. *Australian Journal of experimental Biology and Medical Science*, **29**, 102 (1951).
28. Page J. H. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **105**, 1, 58 (1952).
29. Арутюнян Г. С. и др. «Фармакология и токсикология», **27**, 6, 681 (1964).
30. Ainsworth C. J. *Amer. Chem. Soc.*, **79**, 19, 5245 (1957).
31. Арутюнян Г. С. и др. «Фармакология и токсикология», **26**, 6, 650 (1963).
32. Машковский М. Д., Полежаева А. И. «Фармакология и токсикология», **29**, 2, 142 (1966).
33. Langendorff H. et al. *Strahlentherapie*, **109**, 4, 554 (1959).
34. Gaddum J. H., Vogt M. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **11**, 2, 175 (1956).
35. Gaddum J. H. *J. Physiol.*, **121**, p. 15 (1953).
36. Раппопорт С. Я. и др. В кн. «Проблемы гистогематических барьеров». М., «Наука», 1965, стр. 160.
37. Стрелков Р. Б., Парасочко Л. А. «Фармакология и токсикология», **30**, 5, 615 (1967).
38. Блинова Г. П., Поздрачева А. В. В кн. «Исследования по эволюции нервной деятельности». М.-Л., Изд-во АН СССР, 1959, стр. 220.
39. Sangioffì H., Monnier M. *Helv. physiol. et pharmacol. acta*, **15**, 83 (1957).
40. Grandjean G., Buttig K. *Helv. physiol. et pharmacol. acta*, **15**, 3, 336 (1957).
41. Marrazzi A. *Ann. N. J. Acad. Sci.*, **66**, 498 (1957).
42. Monnier M., Tissot R. *Helv. physiol. et pharmacol. acta*, **16**, 225 (1958).
43. Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., «Медицина», 1966.
44. Vogt M. et al. *J. Neurology*, **7**, 559 (1957).
45. Marczynski T. *Bull. Acad. polon. sci. Ser. Sci. Biol.*, **7**, 4, 151 (1959).
46. Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. «Ж. невропатол. и психиатрии», **62**, 10, 1508 (1962).
47. Kveder S., Mc Isaacs W. M. *J. Biol. Chem.*, **236**, 12, 144 (1961).
48. Машковский М. Д., Трубицына Т. К. «Ж. невропатол. и психиатрии», **63**, 1, 72 (1963).
49. Жеребченко П. Г. Диссертация. Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1964, стр. 298.
50. Sacchi H. et al. *Boll Soc. ital. biol. sperim.*, **32**, 179 (1956).
51. Haley T. J., Mc Cormick W. G. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **12**, 1, 12 (1957).
52. Haley T. J. *Acta pharmacol. et toxicol.*, **13**, 2, 107 (1957).
53. Haley T. J. *J. Amer. Pharmac Assoc. Scient. Ed.*, **46**, 7, 428 (1957).
54. Ederly H., Schatzberg-Porath G. *Experientia*, **16**, 5, 200 (1960).
55. Djerassi I. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **97**, 3, 552 (1958).
- 55a. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», **10**, 4, 522 (1970).
56. Gaddum J. H. et al. *Quart. J. Exptl Physiol.*, **38**, 255 (1953).

57. Maxwell G. H. et al. J. Lab. and Clin. Med., 50, 930 (1957).
58. Aviador D. M. Amer. J. Physiol., 198, 1032 (1960).
59. Emanuel D. A. et al. Federat. Proc., 17, 42 (1958).
60. Del Greco L. et al. Amer. J. Phys., 187, 509 (1956).
61. Andrews W. H., Butterworth K. R. J. Physiol. (London), 141, 38 (1958).
62. Чайковская Е. В., Смирнова П. А. «Фармакология и токсикология», 30, 5, 584 (1967).
63. Braco M., Curti P. C. Experimentia, 10, 71 (1954).
64. Karlsberg P. et al. Neurology, 13, 772 (1963).
65. Politoff A., Macri A. Internat. J. Neuropharmacol., 5, 155 (1966).
66. Машковский М. Д., Ланский В. П. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», 11, 95 (1967).
67. Мгедлишвили Г. И. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», 10, 3 (1967).
68. Bulle P. H. Science, 126, 24 (1957).
69. Swank R. L., Hissen W. Arch. Neurol and Psychiatry, 10, 468 (1964).
70. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 4, 1, 136 (1964).
71. Kusnetzowsky N. Zeitschrift für die gesamte Experimentale Medicine, 56, 85 (1927).
72. Kusnetzowsky N. Zeitschrift für die gesamte Experimentale Medicine, 62, 44 (1928).
73. Бабинова Л. С. «Архив биологических наук», 30, 2, 23 (1930).
74. Константинова В. М. «Архив биологических наук», 30, 5—6, 639 (1930).
75. Константинова В. М. Там же, 651 (1930).
76. Walbach G. Zeitschrift für die gesamte Experimentale Medicine, 60, 709 (1928).
77. Романов С. И. В кн. «Вопросы цитологии и общей физиологии». М.—Л., Изд-во АН СССР, 1960, стр. 254.
78. Ойвин И. А. «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», 3, № 3 (1962).
79. Граменицкий Е. М. Прижизненная окраска клеток и тканей в норме и патологии. М.—Л., Медгиз, 1963.
80. Никифоров С. Г., Иорданов И. «Вестн. хирургии», 81, 9, 129 (1958).
81. Wittgenstein A., Krebs H. A. Pflügers Arch. ges. d. Physiol., 212, 2, 268 (1926).
82. Добровольский Н. М. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Сухуми, Изд-во «Алашара», 1967, стр. 102.
83. Семенов Л. Ф. и др. «Радиобиология», 9, 2, 252 (1969).
84. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы VII научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1966, стр. 80.
85. Van der Meer C., Van Bekkum D. International J. Radiation Biology, 1, 1, 5 (1959).
86. Зейтуния К. А. и др. «Радиобиология», 2, 4, 616 (1962).
87. Doull J., Trisou B. Federat. Proc., 20, 1, 400 (1961).
88. Добровольский Н. М. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Сухуми, Изд-во «Алашара», 1967, стр. 107.
89. Van den Brenk H. A. S., Jamieson D. International J. Radiation Biology, 4, 4, 379 (1962).
90. Добровольский Н. М. «Радиобиология», 7, 2, 240 (1967).
91. Стрелков Р. Б., Добровольский Н. М. В кн. «Вопросы радиобиологии и механизма действия противолучевых средств». Сухуми, Изд-во «Алашара», 1967, стр. 161.
92. Стрелков Р. Б., Семенов Л. Ф. «Радиобиология», 4, 5, 756 (1964).

93. Стрелков Р. Б., Воробьева О. Я. «Бюл. эксперим. биол. и мед.», № 8, 49 (1966).
94. Cater D. B. Proc. Roy. Soc., B151, 256 (1959).
95. Граевский Э. Я. и др. «Радиобиология», 4, 2, 197 (1964).
96. Константинова М. М., Граевский Э. Я. «Докл. АН СССР», 132, 6, 1427 (1960).
97. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Радиобиология», 1, 2, 270 (1961).
98. Ланский В. П. Влияние серотонина, его предшественников и некоторых метаболитов на мозговое кровообращение. Диссертация. М., 1968.
99. Rapport M. M., Virno M. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 81, 1, 203 (1952).
100. Rapport M. M., Virno M. Redicanti instituto Superiore di Sanita, 17, 6, 475 (1954).
101. Романцев Е. Ф., Савич А. В. Химическая защита от ионизирующей радиации. М., Медгиз, 1958, стр. 43.
102. Ямпольская Л. И. В кн. «Механизмы защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1962, стр. 128.
103. Hoffman R. A. Amer. J. Phys., 195, 3, 755 (1958).
104. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 6, 8, 27 (1961).
105. Жеребченко П. Г. и др. «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», № 6, 74 (1960).
106. Van Issekutz B., Issekutz B. Jr. Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 199, 306 (1942).
107. Mietkiewski E., Jankowska C. Wiener klin. Wochenschr., 72, 37, 642 (1960).
108. Salgorella G., Turri E. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 34, 13, 628 (1958).
109. Мальцева Л. Ф. В кн. «Материалы первой Всесоюзной конференции по химиотерапии злокачественных опухолей 7—11 октября 1968 г.», Рига, АН ЛатвССР, стр. 209.
110. Ямпольская Л. И. В кн. «Механизмы защитного действия средств химической профилактики радиационных поражений». Л., ВМА им. С. М. Кирова, 1962, стр. 135.
111. Brenk H. A. S., Van den Moore R. Nature, 183, 4674, 1530 (1959).
112. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 140, 3, 705 (1961).
113. Граевский Э. Я., Константинова М. М. «Докл. АН СССР», 145, 1, 195 (1962).
114. Граевский Э. Я. и др. «Радиобиология», 7, 1, 130 (1967).
115. Jamieson D., Van den Brenk H. A. S. International J. Radiation Biology, 10, 3, 233 (1966).
116. Ярмоненко С. П. «Ж. общ. биол.», 26, 501 (1965).
117. Бычкова И. Б., Богатырев А. В. «Радиобиология», 6, 3, 440 (1966).
- 117а. Ярмоненко С. П. Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
118. Bass Z. M. et al. Experientia, 15, 5, 175 (1959).
119. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев с англ. М., Атомиздат, 1968.
120. Melching H. Strahlentherapie, 120, 1, 31 (1963).
121. Граевский Э. Я. «Радиобиология», 7, 5, 715 (1967).
122. Ле Суан Ту, Граевский Э. Я. «Докл. АН СССР», 175, 1, 227 (1967).
123. Тарасенко А. Г. и др. «Докл. АН СССР», 178, 4, 207 (1968).
124. Ле Суан Ту, Граевский Э. Я. «Докл. АН СССР», 182, 4, 965 (1968).
125. Ле Суан Ту «Радиобиология», 8, 2, 216 (1968).

126. Граевский Э. и др. «Радиобиология», 6, 6, 886 (1966).
127. Граевский Э. Я. и др. «Докл. АН СССР», 164, 2, 441 (1965).
128. Граевский Э. Я. и др. «Докл. АН СССР», 164, 3, 684 (1965).
129. Граевский Э. Я. «Информ. бюлл. Радиобиология», № 9, 81 (1966).
130. Граевский Э. Я. и др. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 182.
131. Константинова М. М., Соколова О. М. «Радиобиология», 7, 3, 444 (1967).
132. Граевский Э. Я. и др. «Радиобиология», 7, 1, 130 (1967).
133. Граевский Э. Я., Донцова Г. В. «Радиобиология», 7, 3, 438 (1967).
134. Донцова Г. В., Граевский Э. Я. «Радиобиология», 8, 6, 630 (1968).
135. Сумаруков Г. В. «Радиобиология», 2, 3, 374 (1962).
136. Сумаруков Г. В. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 163.
137. Сумаруков Г. В. «Радиобиология», 3, 6, 805 (1963).
138. Сумаруков Г. В., Кудряшов Ю. Б. «Мед. радиология», 8, 6, 42 (1963).
139. Конопляников А. Г. и др. В кн. «Защита и восстановление при лучевых повреждениях». М., «Наука», 1966, стр. 177.
140. Кудряшов Ю. Б. и др. «Радиобиология», 6, 2, 272 (1966).

Индолпла
страненного в
кислоты (МА
лизмуется М
которых эндо
тате декарбо
хлх извне, н
роятно, Е. Ф.
можном знач
радиозащитн
полагал экск
предположен
Наиболее
тельным дез
приводит к у
следовательно
кся и болс
лется в ми
кислорода. П
лой внутрик
стентность в
метаболизма
гирования и
излучению.
ских реакци
определяют
превращени
Почти в
в литерату
тальной пр
имеющихся
ло рассмот
ее активно

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ И РАДИОЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Индолилалкиламины служат субстратом для широко распространенного в тканях животных и человека фермента моноаминоксидазы (МАО). Окислительное дезаминирование, которое катализируется МАО, является основным путем обезвреживания некоторых эндогенных аминов, образующихся в тканях в результате декарбоксилирования аминокислот, а также аминов, вводимых извне, например для повышения радиорезистентности. Вероятно, Е. Ф. Романцевым была впервые высказана мысль о возможном значении окислительного дезаминирования в механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов [1], но он не располагал экспериментальными данными, подтверждающими это предположение.

Наиболее простая связь радиозащитного эффекта с окислительным дезаминированием выражается в том, что последнее приводит к уменьшению концентрации веществ в организме, а следовательно, и к ослаблению их действия. Но, возможно, имеются и более сложные отношения. Дезаминирование осуществляется в митохондриях с обязательным расходом атомарного кислорода. Поэтому допустимо предполагать появление локальной внутриклеточной гипоксии, способной повысить радиорезистентность клетки. Можно ожидать также влияния продуктов метаболизма, образующихся в процессе окислительного дезаминирования индолилалкиламинов, на чувствительность клеток к излучению. Наконец, не исключена зависимость фармакологических реакций, которые, как было показано в предыдущей главе, определяют противолучевую активность, от ферментативного превращения соединений этого класса.

Почти все эти предположения в той или иной мере освещены в литературе, и некоторые из них уже подверглись экспериментальной проверке. Однако, прежде чем приступить к анализу имеющихся по этому вопросу данных, необходимо вначале кратко рассмотреть основные свойства МАО и способы изменения ее активности.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МАО И ВЛИЯНИЕ НА ЕЕ АКТИВНОСТЬ РЯДА ВЕЩЕСТВ

В 1928 г. Хэйр [2] показала, что печень млекопитающих содержит фермент, способный окислять тирамин. Он был назван тираминоксидазой. Позднее описали фермент, дезаминирующий алифатические амины и адреналин [3]. Но вскоре была установлена его идентичность с тираминоксидазой. По предложению Целлера этот фермент назван моноаминоксидазой [4].

Физиологическая роль МАО связана с метаболизмом некоторых так называемых биогенных аминов, постоянно образующихся в организме в результате декарбоксилирования таких аминокислот, как гистидин, тирозин, триптофан и 5-окситриптофан [5—9].

Основным субстратом МАО, как об этом говорит и ее название, являются моноамины: адреналин, норадреналин, тирамин, триптамин, серотонин и др. [10—12]. Реакция окислительного дезаминирования имеет общий вид



Альдегиды в организме при участии соответствующих ферментов окисляются до индолилалкановых кислот.

Образующиеся в процессе дезаминирования альдегиды способны вызывать угнетение эндогенного дыхания срезов тканей, помещенных в глюкозофосфатнокловский раствор [13, 14]. В присутствии, например, фенамина, являющегося ингибитором МАО, угнетение процесса потребления срезами кислорода было выражено слабо.

Моноаминоксидаза может принимать частичное участие также в обмене гистамина после его метилирования, но основной путь метаболизма этого амина, как известно, осуществляется с помощью диаминоксидазы [10]. С участием МАО может дезаминироваться около 1/4 гистамина, вводимого морской свинке.

Биогенные амины проявляют фармакологическое действие уже при довольно малых концентрациях, а накопление их в больших количествах способно нарушить нормальную жизнедеятельность организма. Этого не происходит благодаря активности упомянутого фермента. МАО имеет сходство с холинэстеразой в том, что в органах животных ее имеется больше, чем необходимо для нормального протекания физиологических функций. В этом, очевидно, кроется приспособительный механизм защиты организма от вредного действия аминов.

Установлен определенный параллелизм между распределением в органах эндогенного серотонина и МАО. Разрушению подвергается только свободный серотонин, а на связанную его форму фермент влияния не оказывает [11]. Известно, что серотонин, адреналин, норадреналин играют важную роль в нерв-

даже в стенке
Установлено
нах. Изприме
ста, тогда к
указание о
(табл. 67).

Относитель

Гистамин

Мозг
Печень
Почки
Селезенка
Легкие

* Окисление с

Видно, что
МАО, котор
сравнению с
натом мозга
β-фенилэтила
интенсивнее
других амин
селезенке и
окислял оста
Приведен
ством субстр
вания по эт
С помощью
локализация
окислительн

ной деятельности, а так как их содержание может изменяться благодаря активности МАО, то можно говорить и об участии этого фермента в регуляции функций ЦНС.

Моноаминоксидаза обнаружена как у позвоночных, так и беспозвоночных животных. Особенно богаты ферментом печень, почки, кишечник, желудок. Много ее также в мозгу, главным образом в сером веществе и особенно в гипоталамусе, надпочечниках, матке, поджелудочной железе, плаценте, легких, селезенке. Сравнительно мало МАО в скелетных и сердечной мышцах, в плазме. О широком распространении фермента в организме животных свидетельствует тот факт, что он обнаружен даже в стенках сосудов уха кролика [15], в радужной оболочке и мигательной перепонке глаза кошки [16].

Установлены видовые особенности содержания МАО в органах. Например, почки мышей содержат ее в большом количестве, тогда как в почках крыс она не обнаружена. Имеется указание о наличии органной специфичности МАО [17] (табл. 67).

Таблица 67

Относительная интенсивность окисления серотонина и других аминов гомогенатами тканей мышей*

Гомогенат ткани	Триптамин	Тирамин	β -Фенил-этиламин	Изоамиламин	Бензиламин
Мозг	49	155	41	38	25
Печень	147	388	135	126	105
Почки	47	77	26	0	0
Селезенка	60,5	—	60,5	0	0
Легкие	35	—	59	52	42

* Окисление серотонина принято за 100%.

Видно, что гомогенаты почки, легких, селезенки содержат МАО, которая наиболее интенсивно окисляет серотонин по сравнению с другими аминами. Окисление серотонина гомогенатом мозга превышало в два раза окисление триптамина или β -фенилэтиламина и в четыре раза окисление бензиламина. Но более интенсивнее всех в мозгу все же окислялся тирамин. Легче других аминов серотонин дезаминировался также в почках, селезенке и легких. В то же время гомогенат печени лучше окислял остальные упомянутые выше амины.

Приведенные материалы одновременно служат доказательством субстратной специфичности МАО. Интересные исследования по этому вопросу выполнены В. З. Горкиным [18].

С помощью гистохимических методик изучена клеточная локализация МАО. При этом выяснилось, что подобно другим окислительным ферментам она содержится в основном в ми-

тохондриях, но частично обнаружена и в цитоплазме нервных и печеночных клеток [19]. МАО еще не выделена в чистом виде и при ее изучении обычно пользуются или отмытыми митохондриями, или гомогенатом органов. Считается, что в митохондриях содержится 80% фермента всего гомогената [20].

МАО является сравнительно стойким ферментом. Суточное выдерживание в фосфатном буфере не уменьшает ее активности, а нагревание в течение 10 мин при 50°С лишь наполовину снижает способность фермента атаковать амины. Такой стойкостью не обладают другие ферменты, содержащиеся в митохондриях. Для окисления наиболее распространенного ее субстрата тирамина рН составляет 8—9. При рН ниже 6 и выше 9—10 наблюдается инактивация фермента [10, 17].

Химическое строение МАО окончательно еще не выяснено, хотя благодаря возросшему интересу к этому ферменту у нас в стране и за рубежом уже получен ряд интересных данных. Они позволяют предполагать участие в построении активных центров фермента сульфгидрильных групп, флавинового компонента [21—23] и катионов металлов [7, 24—26]. Наличие сульфгидрильных групп подтверждается способностью соединений ртути, мышьяка, подацетата ингибировать этот фермент [27]. Указанное торможение может быть снято прибавлением глутатиона или цистина. Катионы меди, кадмия, кобальта, железа, серебра и ртути, примененные в малых концентрациях (меньше 10^{-6} — 10^{-7} М), активируют фермент, а в больших — ингибируют.

Данные В. З. Горкина и сотрудников о наличии в составе активных центров фермента катионов металлов получили подтверждение в некоторых работах. В частности, было найдено [28], что хорошо очищенный препарат митохондрий МАО печени крыс содержит 0,07% меди. Другим исследователям [29] удалось достичь уникальной 208-кратной очистки фермента, и в нем кроме катионов меди (0,034%) найдены еще и катионы железа (0,12%).

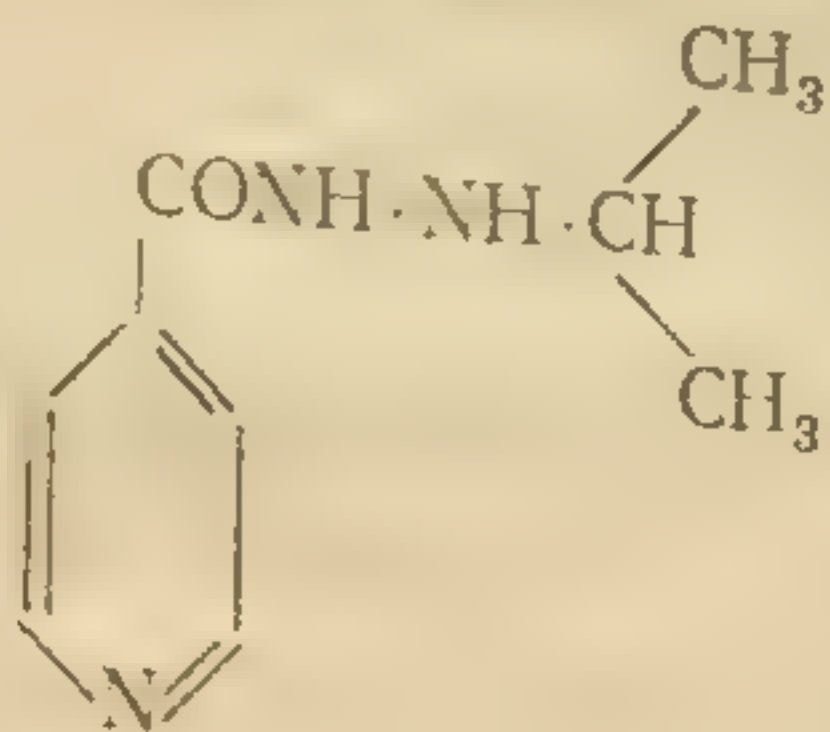
В связи с возросшим интересом к метаболизму серотонина все чаще проявляется необходимость изменять активность МАО с помощью ее ингибиторов. Для этого уже обследовано большое число соединений. В числе ингибиторов МАО в опытах *in vitro* оказались некоторые амины (эфедрин, фенамин, кокаин, гармалин), амидины, гуанидины, производные гидразина, метиленовый синий, пиоцианин, тиогликолевая кислота, азид диэтилдитиокарбамата, *n*-толилхолиновые эфиры, серусодержащие радиопротекторы (АЭТ, цистеамин, цистамин) и другие вещества [7, 10, 30—39]. Однако в условиях целостного организма лишь некоторые из них оказались способными влиять на активность МАО.

Благодаря работам Целлера и др. [40—43] одним из наиболее изученных ингибиторов этого фермента в настоящее время может считаться изопропилгидразид изоникотиновой кис-

На разл
введения
вается [44].
нительным
его предше
крыс после
концентрация
2,7 мкг/мл, а
зид. — до 5,1

Кроме то
значительно
увеличиваетс
стоянии с г
5-оксинидол
битора у ж
и моче колич
случае, когд
Имеются да
дезаминиров
серотонина
Резерпин
вать» серот
животным
Исприд
МАО. При
активности
довольно м
уровню то
ляется в т
предполож
активности
образовани
В отл
малин, п-
ность МАО
В опы
конкурент
животным

лоты, называемый ипразидом, ипрониазидом или марсилидом:



ипразид

На различных видах животных было показано, что после введения ипразида содержание серотонина в мозгу увеличивается [44]. Особенно четко это выявляется в опытах с дополнительным введением животным экзогенного серотонина или его предшественника — 5-окситриптофана. Так, у intactных крыс после внутривенного применения серотонина (10 мг/кг) концентрация его в крови через 5 мин возрастала с 0,205 до 2,7 мкг/мл, а у животных, предварительно получивших ипразид, — до 5,19 мкг/мл [45].

Кроме того, выяснилось, что в случае ингибирования МАО значительно изменяется обычный метаболизм серотонина — увеличивается количество его, находящееся в связанном состоянии с глюкоронидами, и уменьшается выделение с мочой 5-оксииндолилуксусной кислоты [46]. После применения ингибитора у животных обнаружено также увеличение в печени и моче количества триптамина. Более выражено это было в том случае, когда животные получали нагрузку L-триптофаном [47]. Имеются данные о том, что при угнетенной активности МАО дезаминирование триптамина нарушается в меньшей мере, чем серотонина [46].

Резерпин, как упоминалось, обладает способностью «вымывать» серотонин из мозга, но при предварительном введении животным ипразида это его действие не проявляется [48, 49].

Ипразид относится к длительно действующим ингибиторам МАО. При введении его животным максимальное угнетение активности фермента наблюдается через 18—22 ч. Затем идет довольно медленное восстановление с возвратом к исходному уровню только на пятые сутки [33]. Сам ингибитор определяется в тканях лишь в течение 7 ч [50]. Это подтверждает предположение Целлера и др. [42] о том, что восстановление активности связано не с реактивацией первоначального, а с образованием нового фермента.

В отличие от ипразида такие вещества, как фенамин, гармалин, *n*-толилхолиновые эфиры, цистеамин, тормозят активность МАО кратковременно, обратимо и более слабо.

В опытах на крысах продемонстрирована [33] возможность конкуренции между ипразидом и гармалином. Если вводить животным вначале гармалин, а спустя некоторое время ипразид,

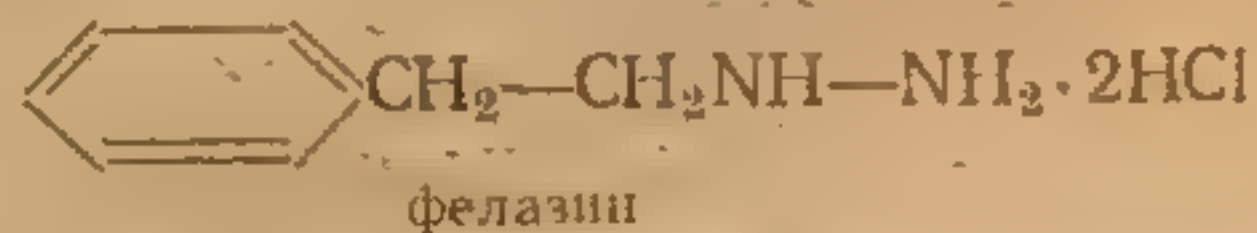
зид, то характерное для последнего длительное увеличение содержания серотонина в мозгу не проявляется. Оно наблюдается только в том случае, когда гармалин вводили через несколько часов после ипразида. По-видимому, оба ингибитора конкурируют за одно и то же место активного центра в моноаминоксидазе. В опытах *in vitro* необратимое торможение фермента ипразидом можно предотвратить также с помощью цистеамина [39].

О наличии взаимодействия ипразида с активным центром фермента свидетельствуют опыты, в которых показана зависимость его ингибирующего эффекта от концентрации субстрата [51].

Из-за слабой проницаемости через гематоэнцефалический барьер ипразид в большей степени ингибирует МАО печени и других внутренних органов, чем мозга. Поэтому возникла потребность поисков новых соединений. Хорита и др. [52] и Хорита [53—55], исходя из возможности большей проницаемости в мозг фенильных производных, изучили некоторые соединения этого ряда, среди которых высокая ингибирующая активность была обнаружена у β -фенилизопропилгидразина (РiН, jВ—516). Он оказался в 30—50 раз более сильным ингибитором МАО, чем ипразид, и избирательно угнетал активность МАО мозга, существенно не влияя на ту же ферментную систему печени.

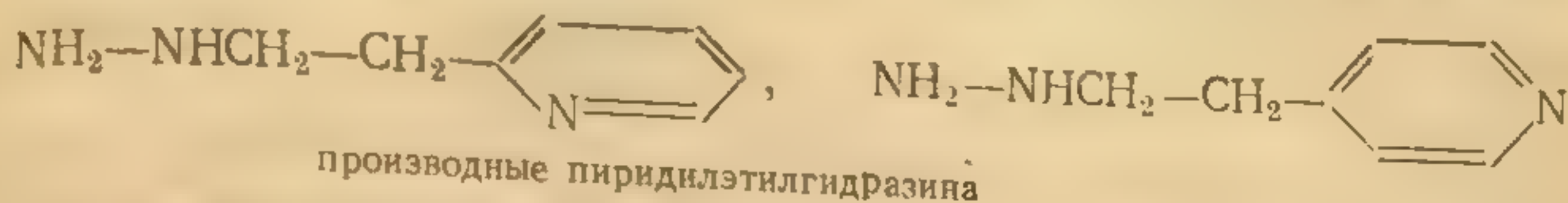
Ранее указывалось, что после введения животным серотонина содержание его в мозгу увеличивается. Естественно ожидать, что чем легче тот или иной ингибитор проникает в мозг, тем больше будет выражено угнетение функции МАО и тем больше в нем повысится содержание серотонина. В опытах это полностью подтвердилось. После введения крысам серотонина в дозе 10 мг/кг концентрация его в мозгу на фоне β -фенилизопропилгидразина повысилась на 84%, а на фоне слабо проникающего через гематоэнцефалический барьер ипразида всего только на 24% [56]. Фенилизопропилгидразин был в девять раз более активен, чем ипразид в отношении потенцирования эффекта триптамина [34].

В мозг легко проникает также сульфат β -фенилэтилгидразина, который в отличие от изопропильного производного менее токсичен [57]. В нашей стране М. Н. Щукиной, Т. П. Сычевой и Я. Г. Нехлиным синтезирован дихлоргидрат β -фенилэтилгидразина. Фармакологические свойства этого препарата, получившего название фелазина, подробно изучила С. С. Либерман [58] в лаборатории М. Д. Машковского:



Гипотермическое и седативное действия резерпина у мышей предупреждаются фелазином уже при введении дозы 5 мг/кг, тогда как аналогичный эффект ипразида у того же вида животных проявляется только при дозе 100 мг/кг.

В. З. Горкиным и др. [59] ингибиторы МАО обнаружены среди производных пиридилэтилгидразина. Оба соединения, формулы которых приводятся, угнетали активность фермента митохондрий печени при концентрациях более низких в сравнении с β -фенилэтилгидразином



производные пиридилэтилгидразина

Высокоэффективные вещества описаны также в работах [31, 32, 35—37, 60].

Ингибиторы МАО найдены и среди индолилалкиламинов. Хорошо изученным в этом классе является α -метилтриптамин (индопан), синтезированный М. И. Преображенской под руководством Н. Н. Суворова. Наличие у индопана способности тормозить активность МАО выявлено в нашей лаборатории в опытах Е. И. Кузнецова, В. С. Шашкова и Л. С. Тер-Вартанян [36, 61, 62], причем установлено, что в этом он превосходит ипразид. Аналогичные данные получены и в работах других исследователей [63, 64].

В ряду α -замещенных производных индолилалкиламинов и их амидов обнаружена целая группа веществ — ингибиторов МАО [65—67]. По силе действия они не превосходили индопан, но некоторые из них выгодно отличались по фармакологическим свойствам. Так, L- α -глутамин- α -метилтриптамин был менее токсичен и оказывал на ЦНС не такое резкое, но зато более продолжительное, чем индопан, возбуждающее действие. Ингибирующий эффект амидов в значительной мере зависит от химического строения кислотного остатка, участвующего в амидообразовании. Это видно хотя бы из того, что L- α -глутамил- α -метилтриптамин по активности стоит близко к индопану, тогда как L- γ -глутамил- α -метилтриптамин и N-ацетил- α -метилтриптамин очень слабо влияют на деаминацию серотонина [66].

Появление ингибирующих свойств у индолилалкиламинов наблюдается не только при наличии заместителя в α -положении аминокислотной цепи, но и при ее удлинении или замещении водородов первичной аминогруппы. Так, достаточно высокая способность угнетать активность МАО выявлена у γ -индолил-3-пропиламина, δ -индолил-3-бутиламина [66], N, N'-диэтилтриптамина и N-изопропилтриптамина [68].

В работах В. З. Горкина и др. [60, 65—67, 69] установлен интересный факт избирательного торможения ингибиторами МАО деаминации биогенных аминов. Например, индопан в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М угнетал деаминацию серотонина митохондриями печени на 68%, а триптамина только на 21%. В то же время 1-N-метил- α -метилтриптамин не проявил избирательности в действии. Он почти одинаково ослабил способность фермента деаминировать эти два субстрата (на 24 и 21%

соответственно). Такие же различия выявлены и в опытах *in vivo* [65].

Аналогичную избирательность в торможении дезаминирования близких по химическому строению аминов — тирамина и бензиламина или тирамина и фенилэтиламина наблюдали в опытах с изменением условий протекания ферментативной реакции [69]. В этом исследовании отсутствовали различия в изменении дезаминирования бензиламина и фенилэтиламина.

Подводя краткий итог, необходимо отметить, что при изучении роли окислительного дезаминирования в механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов следует иметь в виду существование избирательности в действии фермента различных органов на биогенные амины в зависимости от их строения, а также на наличие видовых особенностей активности. При использовании для тех же целей ингибиторов МАО должна учитываться не только их различная активность, но и распределение по органам, и избирательное влияние фермента на дезаминирование того или иного моноамина.

Из изложенного следует, что целесообразно применять при изучении механизма противолучевого действия индолилалкиламинов ингибиторы МАО из этого же класса соединений. На примере индопана видно, что при этом можно достичь более избирательного торможения дезаминирования эффективных радиопротекторов из числа индолилалкиламинов.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ МАО НА ПРОТИВОЛУЧЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ

Одним из способов выявления роли окислительного дезаминирования в механизме радиозащитного эффекта индолилалкиламинов является изучение их активности на фоне воздействия ингибиторов МАО. Литературные и наши собственные данные по этому вопросу уже кратко были изложены в гл. 3. Там же обращалось внимание на противоречивость экспериментального материала, приводимого отдельными авторами. Для анализа имеющихся расхождений необходимо более подробно остановиться на результатах опытов.

Влияние ипразида на противолучевую активность серотонина впервые изучено в работе Лангендорфа и др. [70], причем ими установлено уменьшение выживаемости защищенных мышей с 96 до 80%. В появившемся затем исследовании Дукора [71] с помощью того же ингибитора получено, наоборот, усиление противолучевой активности серотонина и 5-метокситриптамина. При анализе этих данных обращает на себя внимание трудно объяснимая гибель всех мышей, получавших перед облучением только 5-метокситриптами́н в дозе 10 мг/кг. В этих условиях небольшая выживаемость животных (35%), которым

предварительно вводили ипразид, объясняется усилением радиозащитного действия 5-метокситриптамина. Выводы автором сделаны на небольшом экспериментальном материале.

В опытах, выполненных на большом числе животных [72], ипразид не оказал влияния на противолучевую активность 5-метокситриптамина (табл. 68). Позже аналогичный результат описан в работе А. В. Богатырева [73].

Таблица 68

Влияние ипразида и фенилизопропилгидразина на радиозащитный эффект 5-метокситриптамина [72]

Соединение	n	Доза, мг/кг	Способ введения	Время введения до облучения	Выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, сутки
5-Метокситриптамин	70	25	Внутрибрюшинно	10 мин	54	15,6
Ипразид + 5-метокситриптамин	60	100 + 25	Подкожно	24 ч		
Фенилизопропилгидразин + 5-метокситриптамин	77	30 + 25	Внутрибрюшинно	10 мин	55	13,7
Фенилизопропилгидразин	20	30	»	5 ч	32	11,2
Физиологический раствор	40	—	»	10 мин	0	9,4
			»	5 ч	2,5	8,9

В работе Лангендорфа и др. [70] было показано, что применением сильных ингибиторов МАО (Ro-4-1385 или F-200) удается больше, чем с помощью ипразида, снизить противолучевую активность серотонина. В наших опытах, кроме ипразида, с той же целью использовался еще и фенилизопропилгидразин. Это соединение, о чем говорилось в предыдущем разделе, легче в сравнении с ипразидом проникает в мозг и значительно сильнее блокирует деаминацию серотонина.

Из табл. 68 видно, что с помощью этого ингибитора МАО можно значительно снизить радиозащитный эффект мексamina ($P < 0,05$).

Особый интерес представляло использование в таких исследованиях ингибитора МАО из класса индолалкиламинов — индопана. Это целесообразно сделать потому, что, с одной стороны, у него выражено центральное действие [74], а с другой — как уже указывалось, он избирательно тормозит деаминацию веществ из того же класса, например серотонина. В проведенных исследованиях [61, 62, 75—77] показано, что при предварительном введении мышам этого вещества профилактическая эффективность триптамина и серотонина резко падает (табл. 69). Индопан предотвращал также повышение радиорезистентности, связанное с применением мексamina, как по

Таблица 69

Влияние индопана на радиозащитный эффект индолилалкиламинов у мышей при облучении в дозе 700 p

Соединение	Время введения до облучения	Доза, мг/кг	n	Выживаемость, %	P к эффекту одного протектора
Триптамин	За 10 мин	100	30	60	—
Индопан + триптамин	За 4 ч	75	10	50	—
	За 10 мин	100	40	2,5	<0,01
Серотонин	За 10 мин	75	10	10	<0,05
Индопан + серотонин	За 4 ч	50	40	50	—
	За 10–15 мин	12,5	40	12,5	<0,01
Физиологический раствор	За 10 мин	—	30	0	—

критерию выживаемости животных [76], так и радиационному поражению костного мозга [78].

Введение мышам индопана после индолилалкиламинов не изменяло их радиозащитного действия. Этим исключается влияние токсичности, которая может повыситься у радиопротекторов данного класса в связи с угнетением активности МАО.

Следовательно, изложенные в настоящем разделе материалы указывают на возможность снижения противолучевой активности индолилалкиламинов при блокировании процесса их окислительного дезаминирования. Особенно заметно это влияние проявляется у ингибиторов МАО, обладающих центральным действием.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ И ИХ АТАКУЕМОСТЬЮ МАО

Противолучевая активность индолилалкиламинов строго определяется положением замещающей группы в молекуле (см. гл. 1). Поэтому для выяснения роли окислительного дезаминирования в механизме радиозащитного действия веществ этого класса требуется установить, как изменяется их атакуемость МАО в зависимости от химического строения. Иначе говоря, необходимо проверить, будут ли эффективные в радиозащитном отношении соединения легче разрушаться ферментом в сравнении с неэффективными. Обнаружение такой зависимости могло бы служить косвенным подтверждением предположения о значении локального расхода кислорода на окислительное дезаминирование в митохондриях клетки при повышении радиорезистентности с помощью индолилалкиламинов.

Вскоре после того как был осуществлен синтез серотонина, исследовалась его способность дезаминироваться в сравнении

с триптамином и общепринятым субстратом, применяемым для этих целей — тирамином. Результаты исследований показали [79], что в условиях *in vitro* гомогенат печени морской свинки дезаминирует серотонин по времени немного медленнее тирамина, но быстрее триптамина.

Через год появилась работа [68], в которой авторы нашли, что количество поглощенного кислорода за определенное время, если в качестве субстрата используется триптамин, бывает больше, чем при использовании серотонина или даже тирамина. Одновременно ими обнаружен ряд производных триптамина, не дезаминирующихся ферментом, среди которых были буфотенин и другие соединения с замещенными одним или двумя водородами в первичной аминогруппе боковой цепочки, т. е. вещества неэффективные в радиозащитном отношении.

В еще более поздней работе изучалось окислительное дезаминирование серотонина в сравнении с его изомерами и другими индолилалкиламинами [80]. Принимая величину окисления серотонина за 100%, было установлено, что наличие оксигруппы в положениях 4, 6, и 7 индольного цикла триптамина в полтора — два раза уменьшает атакуемость этих соединений МАО. В тех же условиях опыта интенсивность дезаминирования мексамина находилась почти на уровне серотонина, а у триптамина даже превышала ее. Очень слабо окислялись ферментом изосеротонин и изотриптамин, а псилоцибин и буфотенин совершенно не изменяли поглощения кислорода гомогенатами печени и почек морской свинки.

Следовательно, и в данном исследовании индолилалкиламины с выраженной противолучевой активностью дезаминировались значительно лучше в сравнении с веществами, не способными повышать устойчивость животных к излучению.

В опытах Е. И. Кузнецова и Л. С. Вартанян [62] МАО митохондрий печени крыс также в общем лучше атаковала индолилалкиламины, обладающие радиозащитным действием (серотонин, триптамин, 5-этокситриптамин), чем лишенные его (α -метилтриптамин, 6-метокситриптамин). Однако эти авторы выявили и исключения из выведенной закономерности. Например, препарат со сравнительно выраженной противолучевой активностью — 5-метилтриптамин очень слабо подвергался действию фермента.

Учитывая, что связь химического строения и радиозащитных свойств индолилалкиламинов установлена в опытах на мышах, целесообразно было провести опыты по изучению атакуемости соединений с использованием препарата фермента, полученного из печени именно этого вида животных. Вместе с тем, интересно было систематически проследить за изменениями атакуемости производных триптамина, отличающихся между собой по строению и положению заместителя в индольном цикле и аминокетильной цепи на большем числе соединений.

В табл. 70 приводятся результаты наших опытов [81, 82], в которых в качестве фермента использовались лиофилизированные митохондрии печени мышей; стандартным субстратом служил триптамин.

Таблица 70

Атакуемость индолилалкиламинов МАО митохондрий печени мышей, мкг азота аммиака на 1 мг белка фермента за 1 ч

Соединение	Атакуемость		n	Р к трип-тамину
	$M \pm m$	% к трип-тамину		
Триптамин	$1,67 \pm 0,109$	100	19	—
1-Метилтриптамин	$1,05 \pm 0,185$	66	8	$<0,01$
2-Метилтриптамин	$0,32 \pm 0,069$	19	9	$<0,01$
4-Метилтриптамин	$2,84 \pm 0,356$	170	6	$<0,01$
5-Метилтриптамин	$1,30 \pm 0,166$	78	7	$>0,05$
5-Метокситриптамин	$1,20 \pm 0,144$	72	8	$<0,01$
5-Метокси-2-карбокситриптамин	$0,21 \pm 0,079$	13	6	$<0,01$
8-5-Метоксииндолил-3-бутиламин	$0,40 \pm 0,112$	24	6	$<0,01$
5-Хлортриптамин	$0,40 \pm 0,038$	24	6	$<0,01$
6-Метилтриптамин	$1,04 \pm 0,084$	64	5	$>0,05$
6-Метокситриптамин	$1,15 \pm 0,083$	69	10	$<0,01$
7-Метилтриптамин	$2,0 \pm 0,169$	120	7	$>0,1$
7-Метокситриптамин	$2,76 \pm 0,243$	165	7	$<0,02$
β-Метилтриптамин	$1,53 \pm 0,163$	92	6	$>0,2$

Можно убедиться, что способность соединений подвергаться окислительному дезаминированию закономерно изменялась в зависимости от положения и характера заместителя. При наличии в индольном цикле метильной или метоксигруппы изменения были в общем однозначные. Значительное усиление атакуемости отмечалось, если заместитель находился в 4 и симметричном ему положении 7 индольного цикла.

Заметное уменьшение атакуемости соединений МАО наблюдалось тогда, когда заместители занимали положения 1, 5 или 6 индольного цикла; наличие метильной группы в β-положении боковой цепи не приводило к существенным изменениям этих свойств.

Почти совершенно не подвергались действию фермента 2-метилтриптамин и 5-метокси-2-карбокситриптамин. Из этого можно заключить, что замещение положения 2 индольного цикла триптамина не только лишает соединения противолучевой активности, но и способности взаимодействовать с ферментом.

В проведенных опытах, кроме того, выявилась значительно большая зависимость атакуемости индолилалкиламинов МАО от химического строения замещающей группы, чем это раньше наблюдалось при изучении их противолучевой активности. Осо-

бенно хорошо это видно на примере 5-хлортриптамина, который по величине радиозащитного эффекта стоит близко к 5-метоксиде действию фермента.

Следовательно, рассмотренные литературные, а также собственные данные позволяют говорить только о том, что недезаминирующиеся или слабозаминирующиеся индолилалкиламины не обладают противолучевой активностью. Это касается соединений с замещением в α -положении боковой цепи, по первичной аминогруппе или с замещением положения 2 индольного цикла. Для остальных веществ этого класса нельзя установить наличие какой-либо корреляции между радиозащитным действием и их атакуемостью МАО.

Все же это нельзя считать достаточным основанием для окончательного вывода об отсутствии зависимости между рассматриваемыми свойствами индолилалкиламинов. Обнаруженное несоответствие может объясняться, например, тем, что дезаминирование изучалось в условиях *in vitro*, исключающих влияние особенностей распределения препаратов, проницаемости в клетки, органной специфичности фермента и прочих факторов. В этой связи уместно напомнить, что легко дезаминирующийся в условиях *in vitro* тирамин при введении его животным в значительных количествах обнаруживается в моче в неизмененном виде [83]. К сожалению, в настоящее время еще нет исследований по изучению способности индолилалкиламинов дезаминироваться в условиях целостного организма в зависимости от их химического строения.

Таким образом, следует отметить наличие множества примеров, указывающих на отсутствие радиозащитного действия у соединений недезаминирующихся или трудно дезаминирующихся ферментом. Установление более тесной связи между этими свойствами не представляется возможным; в числе наиболее легко атакуемых МАО индолилалкиламинов имеются соединения, не оказывающие влияния на радиорезистентность животных.

По способности дезаминироваться ферментом индолилалкиламины в зависимости от положения заместителя в их молекуле образуют ряды, отличные от тех, которые выявлены при изучении фармакологических и радиозащитных свойств. Атакуемость МАО больше, чем последние два свойства, зависит от химического строения замещающей группы.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ МАО НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ

В предыдущей главе были приведены доказательства того, что радиозащитный эффект индолилалкиламинов определяется в основном их фармакологическими свойствами. Одновременно

выявилась способность ряда ингибиторов МАО снижать противолучевую активность веществ данного класса. На первый взгляд последнее обстоятельство выглядит парадоксально, так как на фоне угнетенной активности МАО вещества более длительное время находятся в организме в неизменном виде и поэтому естественней было бы ожидать усиления радиозащитного эффекта. Все же это противоречие только кажущееся, поскольку на фоне действия ингибиторов МАО фармакологические свойства индолилалкиламинов, как будет показано ниже, могут не только усиливаться, но и ослабляться и даже извращаться.

О способности ингибиторов МАО потенцировать фармакологические реакции на введение индолилалкиламинов и других моноаминов известно из результатов опытов, проведенных на интактных животных [31, 44, 84—86] и изолированных органах [86, 87]. Наряду с этим ряд исследователей обратил внимание на изменение фармакологических свойств веществ у животных с угнетенной активностью фермента. Наиболее полно изучено это в отношении резерпина, фармакодинамика которого в значительной мере зависит от вымываемого из тканей из связанного состояния серотонина и других биогенных аминов.

Резерпин обладает резко выраженным седативным и гипотермическим действием. Совершенно другую ответную реакцию он вызывает у животных, предварительно получавших ипразид. У них при этом появляется беспокойство, подвижность и агрессивность [88]. После введения ипразида или индопана резерпин не вызывает у мышей характерной для него гипотермии [36, 89—91], а у кроликов в этих условиях опыта развивается даже гипертермия и нередко со смертельным исходом [92]. В опытах на кошках и собаках показано, что при введении им резерпина вместо обычного понижения артериального давления наблюдается его повышение, если животные до этого получали ипразид [88].

Не только у резерпина, но и у других веществ изменяются фармакологические свойства на фоне угнетенной активности МАО. Известно, что при введении животным 5-окситриптофана благодаря действию соответствующей декарбоксилазы образуется серотонин, действие которого накладывает свой отпечаток на фармакологические свойства этой аминокислоты. Применение ее у интактных животных сопровождается артериальной гипотензией. Но в то же время действие 5-окситриптофана после угнетения активности фермента не усиливалось, а ослаблялось [93].

Ингибиторы МАО не потенцировали влияния серотонина и триптамина на системное артериальное давление [94, 95] и даже способствовали появлению прессорной реакции [95]. Они не усиливали также влияния триптамина на тонус сосудов

мозга и
нения кор
ном [96].
Значен
фармаколо
дается так
чающихся
функции о
щиеся или
псилоциби
вызывают
беспокойст
аминов (се
к появлен
щее дейст
ного фарм
авторами

В связ
няются по
свойства
к их прот
кровооб
лорода и
шинство
как на э
ствие.

О вли
серотонин
результат
величины

Влияние

Физиологи
(контрол
Серотонин

Индопан 1

Индопан
55 мг/ка

* В с
** По

мозга и скорость кровотока в нем [95] и ослабляли изменения коронарного кровообращения, вызываемые серотонином [96].

Значение окислительного дезаминирования для проявления фармакологических свойств индолилалкиламинов подтверждается также различием в действии веществ этого класса, отличающихся по их способности атаковаться МАО, на некоторые функции организма животных. Так, соединения, не подвергающиеся или слабо подвергающиеся дезаминированию (индопан, псилоцибин, буфотенин, N, N'-диметилтриптамин и другие), вызывают у животных состояние возбуждения и двигательного беспокойства. Напротив, введение легко дезаминирующихся аминов (серотонина, мексамина, триптамина и других) приводит к появлению у животных адинамии и угнетения. Успокаивающее действие мексамина даже послужило темой для специального фармакологического анализа [97—99], а индопан этими авторами рекомендован в качестве стимулятора ЦНС [74, 89].

В связи с изложенным необходимо рассмотреть, как изменяются под влиянием ингибиторов МАО те фармакологические свойства индолилалкиламинов, которые могут иметь отношение к их противолучевой активности, — сосудосуживающий эффект, кровоснабжение кроветворных органов, общее потребление кислорода и напряжение кислорода в кроветворных органах. Большинство этих исследований выполнено нами на мышах, так как на этом виде животных изучалось и радиозащитное действие.

О влиянии ингибитора МАО — индопана на вызываемые серотонином изменения тонуса сосудов дают представления результаты опытов [77], приведенные в табл. 71, с изучением величины искусственно вызванного кровотечения у мышей.

Таблица 71

Влияние индопана на способность серотонина уменьшать у мышей величину искусственно вызванного кровотечения [77]

Вариант опыта	Количество крови		p**
	мг/мин*	% контроля	
Физиологический раствор за 30 мин (контроль)	42,6 ± 3,9 (25)	100	<0,01
Серотонин 55 мг/кг за 30 мин	2,3 ± 0,3 (5)	5,2	—
Индопан 15 мг/кг за 30 мин	26,8 ± 3,4 (5)	63	<0,01
Индопан 15 мг/кг за 90 мин + серотонин 55 мг/кг за 30 мин	17,1 ± 1,1 (5)	40	<0,01

* В скобках указано число опытов.

** По отношению к раздельному применению серотонина.

Из таблицы видно, что серотонин резко уменьшал у животных количество теряемой крови. Значительно слабее, но в том же направлении изменял ее и индопан. Если же серотонин применялся на фоне угнетенной активности фермента, то его влияние на этот показатель сосудистого тонуса было выражено в меньшей степени. В опытах на изолированном ухе кролика

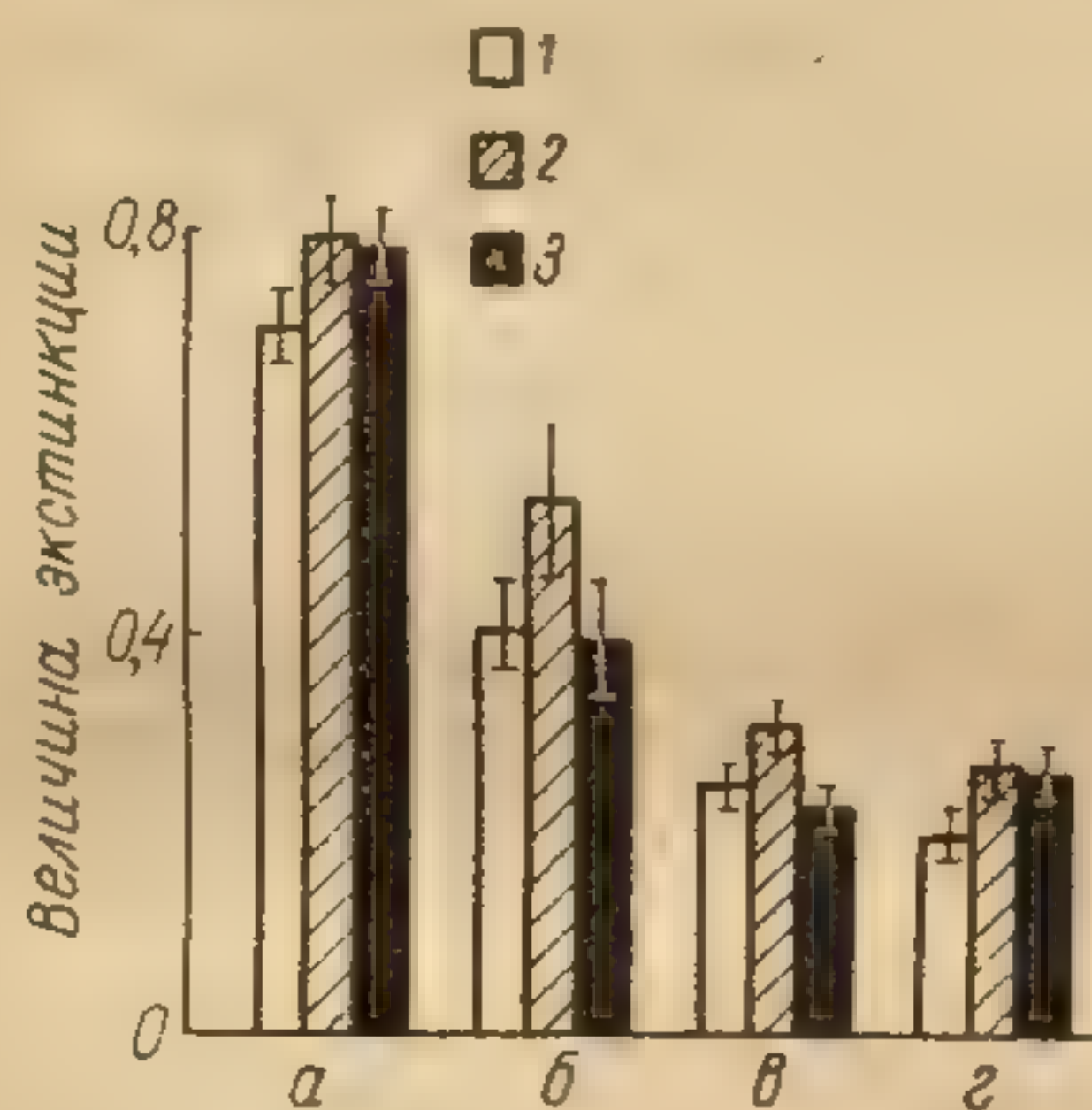


Рис. 30. Влияние индопана на изменение содержания гемоглобина в органах мышей, вызываемое мексamiном:

а — кровь; б — селезенка; в — печень; г — почки; 1 — после введения физиологического раствора (контроль); 2 — мексамин; 3 — индопана + мексамин.

ражены значительно слабее (рис. 30), если радиопротектор, например мексамин, вводится животным после применения индопана [72].

Аналогичный результат отмечен в опытах, в которых показателем нарушенного кровообращения служило изменение накопления, введенного в общую циркуляцию, — витального красителя (нейтрального красного) [72]. Данные эти представлены на рис. 31; накопление красителя изучалось через 30 мин после его внутривенного введения.

В проведенных опытах одновременно выяснилось, что ипразид не предотвращал изменений в накоплении красителя в селезенке, вызываемых мексamiном, а фенилизопропилгидразин оказывал действие, но более слабое, чем индопан. Все это хорошо согласуется с описанными выше различиями в действии этих ингибиторов МАО на радиозащитный эффект индолилалкиламинов.

Неодинаковое влияние ингибиторов МАО выявилось также в опытах с изучением на их фоне общего потребления кислорода, после применения индолилалкиламинов [75, 81, 82]. Обладающие противолучевой активностью соединения этого класса у мышей, которые получали ипразид, вызывали такое же по

индопан, обладающий слабым сосудосуживающим действием, не препятствовал проявлению обычного эффекта серотонина. Из этого можно заключить, что антагонизм ингибитора МАО в отношении серотонина в условиях целостного организма проявляется с участием центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

При нарушенном кровообращении эффективными в радиозащитном отношении индолилалкиламинами в некоторых органах, и в первую очередь в кроветворных, из-за застоя крови и, видимо, связанного с этим выхода плазмы наблюдается увеличение концентрации гемоглобина [100].

Но эти изменения у мышей вы-

нения ж
треблен
уровне.
Иная
индопан
небольш
треблен

глубине начальное падение потребления кислорода, как и у интактных животных (рис. 32). В последующем, в условиях угнетенной активности фермента, мексамин и особенно трудно дезаминирующийся 5-хлортриптамин сравнительно быстро теряли свое влияние на этот показатель. После приме-

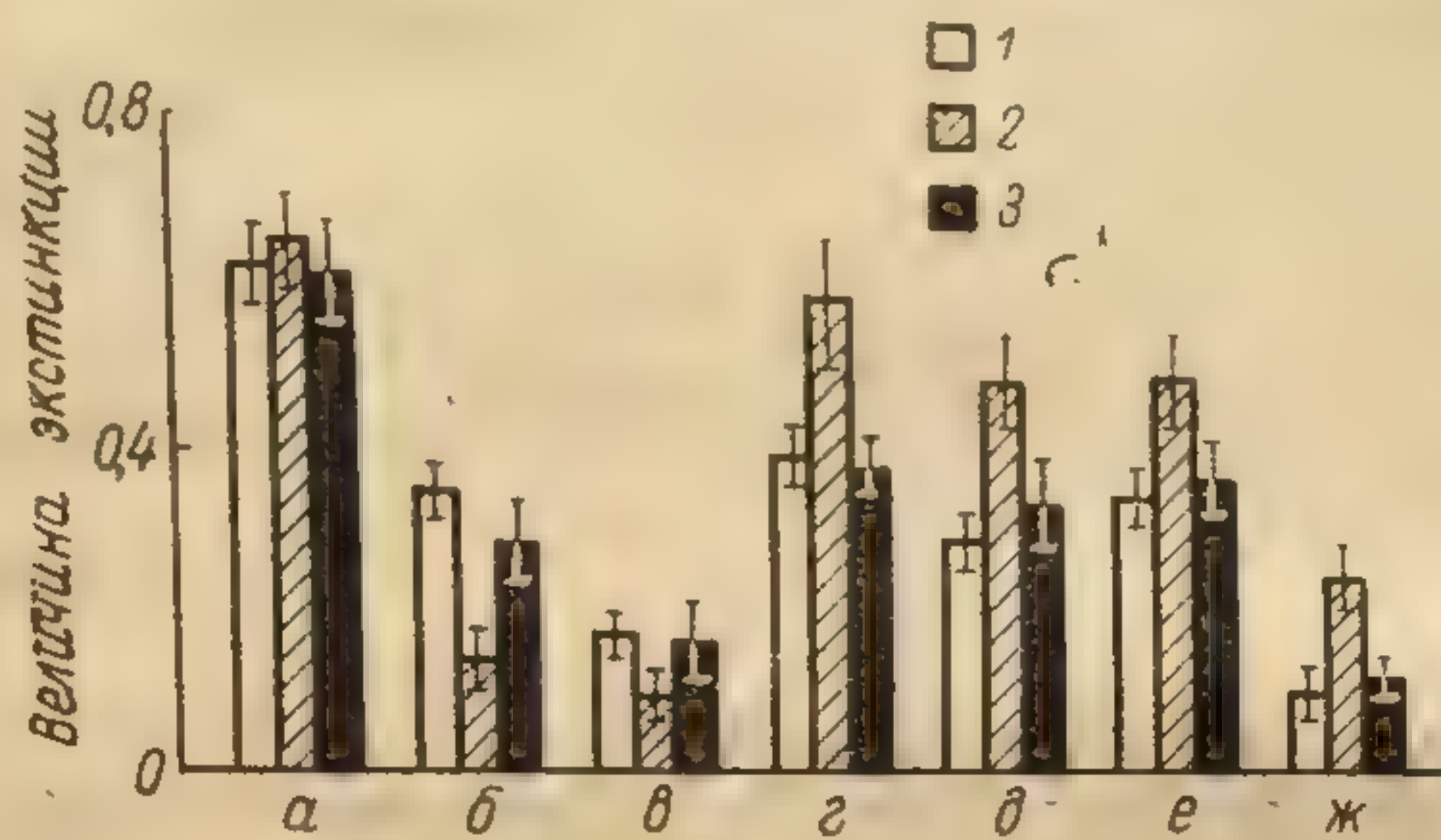


Рис. 31. Влияние индопана на изменение накопления нейтрального красного в органах мышей, вызываемое мексамином:

а — печень; б — селезенка; в — кожа; г — головной мозг; д — легкие; е — почки; ж — мышцы; 1 — после введения физиологического раствора (контроль); 2 — мексamina; 3 — индопана + мексamina.

нения же серотонина у животных, получавших ипразид, потребление кислорода длительное время оставалось на низком уровне.

Иная картина наблюдалась, если серотонин вводили после индопана (рис. 33). В отличие от ипразида индопан даже в небольшой дозе (12,5 мг/кг) вызывал у мышей увеличение потребления кислорода, которое со временем ослабевало. После-

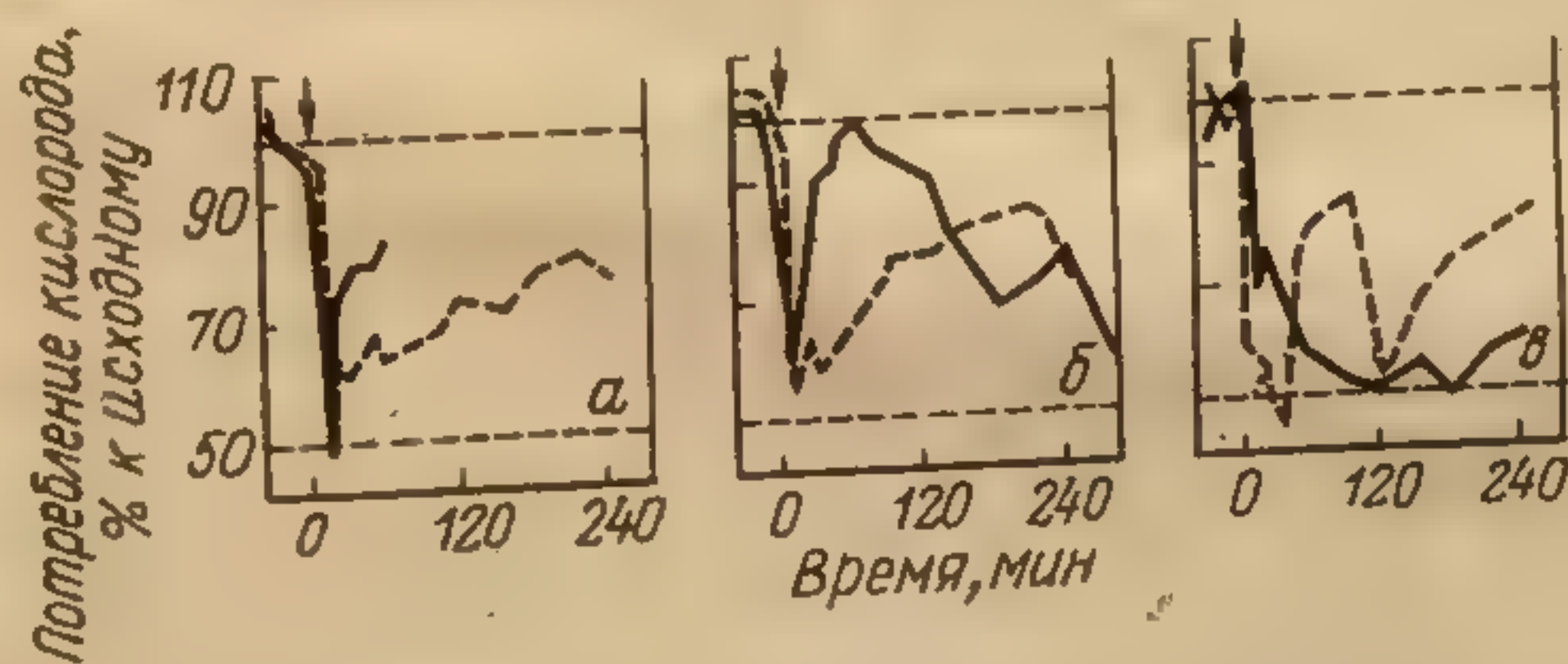


Рис. 32. Зависимость общего потребления кислорода от введения эффективных в радиозащитном отношении индолилалкиламинов на фоне ипразида [81] (стрелками указан момент введения препарата):

— — — интактные животные; — — — на фоне ипразида; а — после введения мексamina; б — 5-хлортриптамина; в — серотонина.

дующее введение серотонина сопровождалось возбуждением животных и увеличением потребления кислорода так, что оно значительно превосходило исходный уровень. Этого не наблю-

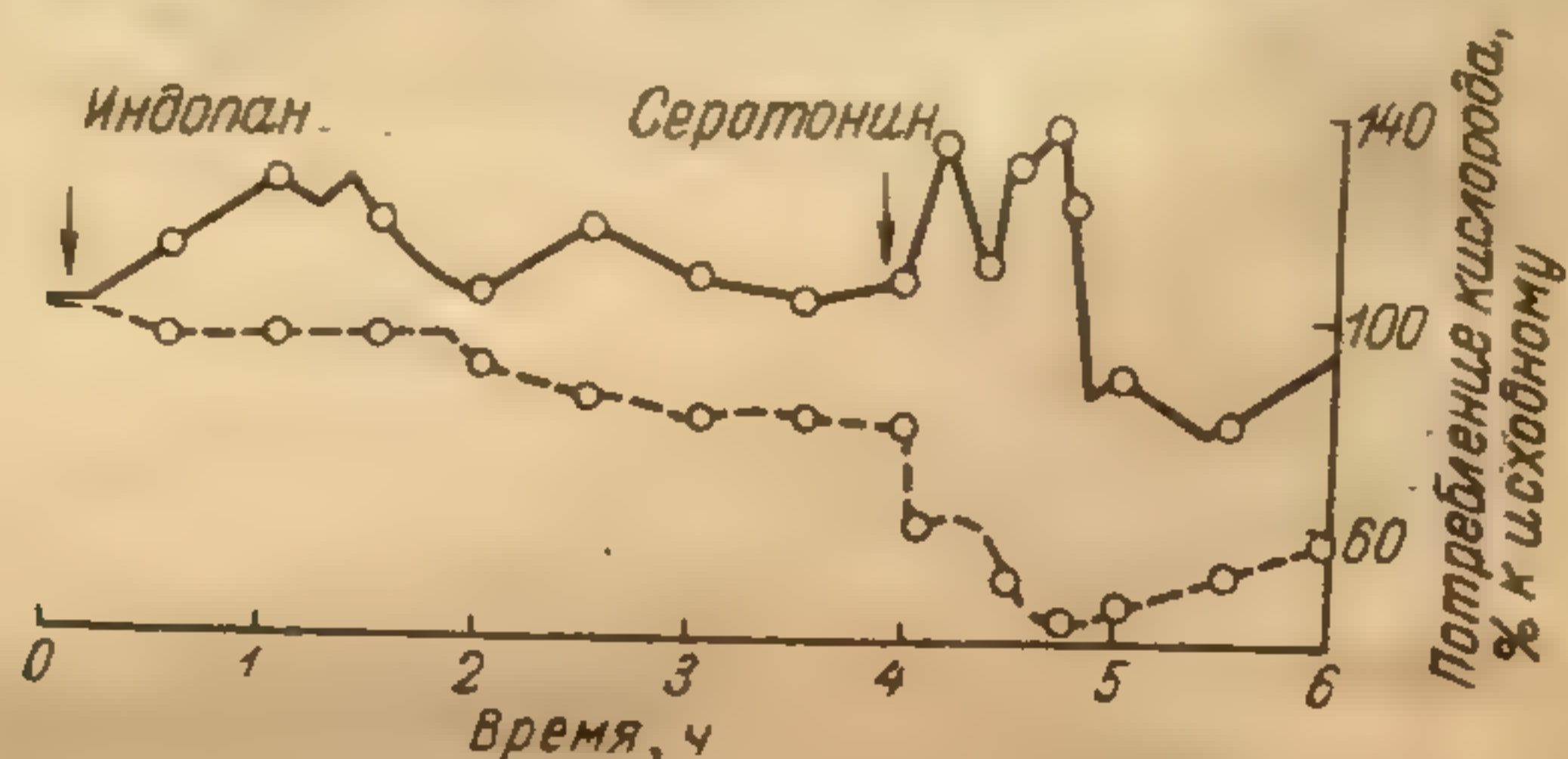


Рис. 33. Изменение общего потребления кислорода, вызываемое серотонином у мышей после предварительного введения индопана:

— — — интактные животные; — — — на фоне индопана.

далось, о чем уже говорилось, при применении того же амина на фоне ипразида. Из этого видно, что ингибиторы МАО, снижающие противолучевую активность индолилалкиламинов, возвращают их влияние на общее потребление мышами кислорода.

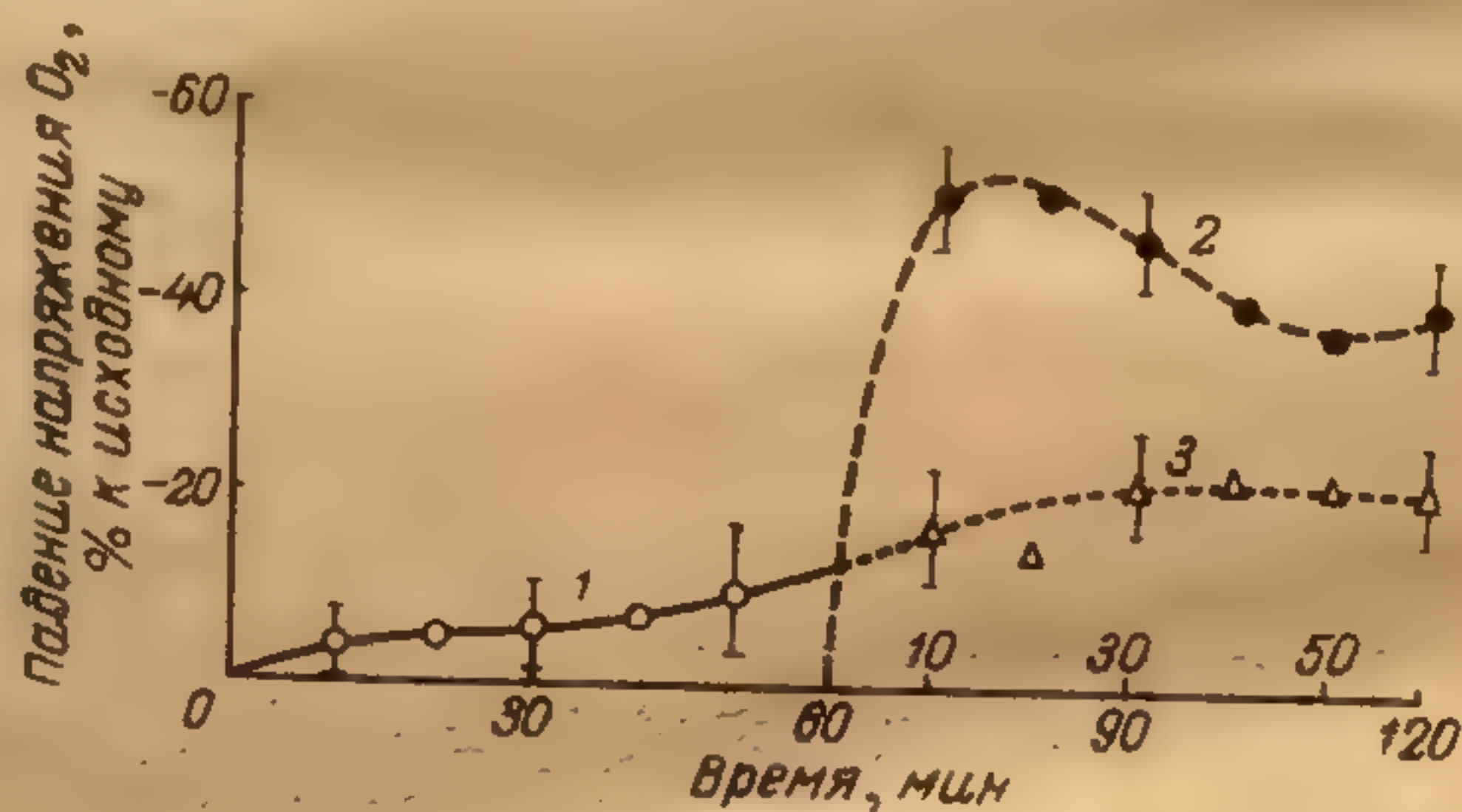


Рис. 34. Влияние индопана (1), серотонина (2) и их комбинации (3) на напряжение кислорода в селезенке мышей [101].

Нам не встретилось данных об особенностях изменения напряжения кислорода в кроветворных органах в связи с применением индолилалкиламинов после предварительного введения животным ипразида. Известно только, что в этих условиях он уменьшал в опытах на кошках способность триптамина вызывать состояние гипоксии в головном мозгу [95]. В отношении кроветворного органа — селезенки такое исследование выполнено нами совместно с Э. Я. Граевским и сотрудниками с использованием индопана [101].

Как показано на рис. 34, серотонин, примененный отдельно, вызывал у мышей в селезенке падение напряжения кислорода, которое достигало максимальных значений уже на 10-й минуте. Не обладающий радиозащитной активностью индопан давал лишь слабое изменение этого показателя. Но, что очень важно, последующее введение мышам серотонина уже не сопровождалось обычным для него уменьшением напряжения кислорода в селезенке.

Результаты этих опытов, с одной стороны, объясняют, почему примененные после индопана амины индольного ряда теряют свои противолучевые свойства. С другой стороны, они хорошо согласуются с данными, упомянутыми выше, о влиянии индопана на вызываемые радиопротекторами изменения кровоснабжения селезенки. Изложенное лишний раз свидетельствует о ведущем значении этих изменений кровоснабжения кроветворных органов в развитии в них гипоксии, ответственной за повышение радиорезистентности.

Рассмотренный в настоящей главе материал позволяет говорить об определенной роли окислительного дезаминирования в механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов. Видимо, только в условиях ненарушенного дезаминирования может проявиться в полной мере сосудосуживающее действие этих веществ, ответственное за повышение радиорезистентности.

Применением ингибиторов МАО, легко проникающих в мозг, устраняется возможность центральной сосудистой реакции на введение индолилалкиламинов и связанного с ней нарушения кровоснабжения кроветворных органов. В результате этого в них не развивается кислородное голодание и не уменьшается тяжесть лучевого поражения.

В этой зависимости фармакологических реакций от окислительного дезаминирования, вероятно, кроется сущность механизма снятия противолучевой активности индолилалкиламинов с помощью ингибиторов МАО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцев Е. Ф., Савич А. В. Химическая защита от ионизирующей радиации. М., Медгиз., 1958.
2. Hare M. L. C. *Biochem. J.*, **22**, 968 (1928).
3. Pugh C. E. M., Quastel J. H. *Biochem. J.*, **31**, 286 (1937).
4. Zeller E. A. *The Enzyme Chemistry and Mechanism of Action.*, **2**, 537 (1951).
5. Браунштейн А. Е. Биохимия аминокислотного обмена. М., Изд-во АН СССР, 1949.
6. Браунштейн А. Е. «Успехи современ. биол.», № 1, 27 (1953).
7. Горкин В. З., Романова Л. А. «Биохимия», **24**, 5, 826 (1959).
8. Мейстер А. Биохимия аминокислот. М., Изд-во иностр. лит., 1961.
9. Горкин В. З. «Вестн. Акад. мед. наук СССР», **17**, 9, 28 (1962).
10. Михлин Д. М. Биохимия клеточного дыхания. М., Изд-во АН СССР, 1960, стр. 122.

11. Davison A. N. *Phys. Rev.*, 38, 729 (1958).
12. Sourkes T. L. *Rev. canad. biol.*, 17, 328 (1958).
13. Quastel J. H., Wheatley A. H. M. *Biochem. J.*, 27, 1609 (1933).
14. Mann P. J. G., Quastel J. H. *Biochem. J.*, 34, 3, 414 (1940).
15. Thompson R. H. S., Tickner A. J. *Physiol.*, 115, 34 (1951).
16. Robinson J. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 7, 99 (1952).
17. Hope D. B., Smith A. D. *Biochem. J.*, 74, 1, 101 (1960).
18. Горкин В. З. «Вопросы мед. химии», 10, 115 (1964).
19. Arioka, Tanimukai J. *Neurochemistry*, 1, 4, 311 (1957).
20. Oswald E. O., Strittmatter C. F. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 114, 668 (1963).
21. Singer T. P., Barron E. S. G. *J. Biol. Chem.*, 157, 241 (1945).
22. Sourkes T. L. *Rev. canad. biol.*, 17, 328 (1958).
23. Wiseman-Distler M. H., Sourkes T. L. *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 41, 57 (1963).
24. Горкин В. З. В кн. «V Международный биохимический конгресс». М., Изд-во АН СССР, 1961, стр. 247.
25. Северина И. С., Горкин В. З. «Биохимия», 29, 1093 (1964).
26. Gorkin V. Z. *Pharmacol. Revs.*, 18, 1, 115 (1966).
27. Nara S. et al. *J. Biol. Chem.*, 241, 12, 2774 (1966).
28. Nara S. et al. *Biochim. et biophys. acta*, 23, 324 (1966).
29. Youdim M. B. H., Sourkes T. L. *Canad. J. Biochem and Physiol.*, 44, 1397 (1966).
30. Belser H., Holtz P. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 227, 547 (1956).
31. Либерман С. С. «Ж. невропатол. и психиатрии», 4, 396 (1959).
32. Машковский М. Д. «Ж. невропатол. и психиатрии», 4, 385 (1959).
33. Pletscher A., Besendorf H. *Experientia*, 15, 1, 25 (1959).
34. Tedeschi D. H. et al. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 126, 223 (1959).
35. Першин Г. Н. «Мед. пром-сть СССР», № 7, 13 (1961).
36. Кузнец Е. И. и др. «Докл. АН СССР», 136, 5, 1231 (1961).
37. Лапин И. П. «Ж. Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева», 9, 4, 438 (1964).
38. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 7, 3, 67, (1962).
39. Горкин В. З., Кривченкова Р. С. «Биохимия», 29, 5, 992 (1964).
40. Zeller E. A., Barsky J. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 81, 2, 459 (1952).
41. Griesemer E. C. et al. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 84, 3, (1953).
42. Zeller E. A. et al. *J. Biol. Chem.*, 214, 1, 267 (1955).
43. Zeller E. A. et al. *Naturwissenschaften*, 44, 15, 427 (1957).
44. Pletscher A. *Experientia*, 12, 12, 479 (1956).
45. Karki N. T., Paasonen M. K. *Acta pharmacol. et. toxicol.*, 16, 1, 20 (1959).
46. Weissbach H. et al. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 131, 1, 26 (1961).
47. Hees J. M. et al. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 127, 3, 178 (1959).
48. Besendorf H., Pletscher A. *Helv. physiol. et pharmacol. acta*, 14, 4, 383 (1956).
49. Pletscher A. *Experientia*, 12, 12, 479 (1956).
50. Hees J. M. et al. *J. Pharmacol. and Exptl Therapie*, 124, 3, 189 (1957).
51. Davison A. N. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 77, 2, 268 (1958).
52. Horita A., Parker R. G. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 99, 3, 617 (1958).
53. Horita A. *J. Pharmacol. and Exptl Therapie*, 122, 1, 176 (1958).
54. Harita A. *J. Pharmacol. and Exptl Therapie*, 122, 2, 474 (1958).
55. Horita A. *Ann. N. J. Acad. Sci.*, 80, 3, 590 (1959).
56. Tabachnik I. I. A., Rubin A. A. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 101, 3, 435 (1959).

57. Horita A., Mc Grath W. R. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 103, 4, 753 (1960).
58. Либерман С. С. «Фармакология и токсикология», 25, 2, 175 (1962).
59. Веревкина И. В. «Вопр. мед. химии», 14, 3, 312 (1968).
60. Горкин В. З. «Ж. Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева», 9, 4, 405, (1964).
61. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Острая лучевая болезнь и ее отдаленные последствия». Сухуми, Изд-во «Алашара», 1959, стр. 10.
62. Жеребченко П. Г. и др. «Ж. общ. биол.», 21, 2, 157 (1960).
63. Tersian A. et al. Experientia, 17, 11, 493 (1961).
64. Greig M. E. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 127, 2, 110 (1959).
65. Горкин В. З. и др. «Фармакология и токсикология», 30, 5, 593 (1967).
66. Горкин В. З. и др. «Биохимия», 32, 5, 1036 (1967).
67. Неклюдов А. Д. и др. «Химия природных соединений». УзССР, 2, 108 (1967).
68. Govier W. M. et al. Science, 118, 3072, 596 (1953).
69. Веревкина И. В. и др. «Докл. АН СССР», 157, 191 (1964).
70. Langendorff H. et al. Strahlentherapie, 109, 4, 554 (1959).
71. Ducor P. Strahlentherapie, 117, 3, 330, (1962).
72. Жеребченко П. Г., Красных И. Г. «Радиобиология», 4, 2, 239 (1964).
73. Богатырев А. В. В кн. «Вопросы радиобиологии и клинической радиологии». Т. 5. Л., ЦНИРРИ МЗ СССР, 1965, стр. 138.
74. Рощина Л. Ф., Машковский М. Д. «Ж. невропатол. и психиатрии», 63, 11, 1679 (1963).
75. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 1, 5, 789 (1961).
76. Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н. «Радиобиология», 3, 4, 595 (1963).
77. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений». М., «Медицина», 1964, стр. 193.
78. Лебкова Н. П., Шевченко А. Н. «Радиобиология», 3, 2, 265 (1963).
79. Frauburger W. A. et al. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 105, 1, 80 (1952).
80. Erspamer V. et al. J. Pharmacy and Pharmacol., 12, 12, 761 (1960).
81. Жеребченко П. Г. и др. «Мед. радиология», 6, 8, 27 (1961).
82. Жеребченко П. Г. и др. В кн. «Материалы научной конференции по проблеме лучевая болезнь». Л., ВМА им. С. М. Кирова, т. 150, 1963, стр. 33.
83. Beyer K. K. Phys. Rev., 26, 169 (1946).
84. Udenfriend S. et al. Ann. N. Y. Acad. Sci., 66, 602 (1957).
85. Koelle G. B. J. Clin. and Exptl Psychopathol., 19, 2, Suppl. 1, 37 (1958).
86. Maxwell D. R. et al. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 17, 3, 310 (1961).
87. Vane J. R. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 14, 1, 87 (1959).
88. Chessin M. et al. Federat. Proc., 15, 1, 409 (1956).
89. Машковский М. Д., Трубицына Т. К. «Ж. невропатол. и психиатрии», 63, 1, 72 (1963).
90. Davison A. N. et al. Experientia, 13, 8, 329 (1957).
91. Vane J. R. et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2, 722 (1957).
92. Bachtold H., Pletscher A. Experientia, 13, 4, 163 (1957).
93. Sosta E., Rinaldi F. Amer. J. Physiol., 194, 214 (1958).
94. Airaksinen M. M. et al. Ann. med. exptl et biol. fenniac., 44, 376 (1966).
95. Ланский В. П. Влияние серотонина, его предшественника и некоторых метаболитов на мозговое кровообращение. Диссертация, М., ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе, 1968.

96. Гилев А. П., Солоненко Е. Л. «Фармакология и токсикология», 30, 6, 678 (1967).
97. Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. «Ж. невропатол. и психиатрии», № 10, 1508 (1962).
98. Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. «Фармакол. и токсикология», 26, 1, 10 (1963).
99. Арутюнян Г. С., Рощина Л. Ф. «Фармакол. и токсикология», 29, 3, 267 (1967).
100. Жеребченко П. Г. и др. «Радиобиология», 4, 1, 136 (1964).
101. Граевский Э. Я. и др. «Радиобиология», 4, 2, 197 (1964).

Введен

Глава 1

Глава 2

Глава 3

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Литература	4
Глава 1. Связь между химическим строением и радиозащитными свойствами в ряду индолилалкиламинов	5
Общие сведения	5
Индолилалкиламины с замещением в индольном цикле	6
Индолилалкиламины с замещением в боковой цепи	19
Литература	30
Глава 2. Синергизм и потенцирование в радиозащитном действии при комбинированном применении веществ	32
Общие сведения	32
Комбинированное применение радиопротекторов и гипоксии	33
Применение серусодержащих радиопротекторов с веществами, вызывающими кислородное голодание, и некоторыми другими препаратами	34
Совместное применение различных серусодержащих веществ	38
Применение аминотиолов и антимиотиков	40
Совместное применение различных нейротропных стимуляторов	40
Совместное применение индолилалкиламинов с нейротропными и некоторыми другими веществами	41
Совместное применение индолилалкиламинов с серусодержащими веществами	43
Литература	50
Глава 3. Антагонизм в радиозащитном действии веществ	56
Антагонисты серусодержащих радиопротекторов	56
Антагонисты индолилалкиламинов и других биогенных аминов	58
Понижение радиозащитного эффекта индолилалкиламинов при их	197

повторном применении или при введении после серусодержащих веществ	64
Литература	66
Глава 4. Изменение токсичности индолилалкиламинов и аминотиолов.	69
Общие сведения	69
Усиление токсического действия	71
Ослабление токсического действия	79
Независимость противолучевого и токсического действия радио- протекторов	88
Литература	89
Глава 5. Защита от радиационного поражения кроветворных органов.	93
Общие сведения	93
Защита гипоксией, серусодержащими и некоторыми другими веществами	95
Защита индолилалкиламинами при их раздельном и комбиниро- ванном применении	104
Литература	119
Глава 6. Защита с помощью индольных соединений в опытах <i>in vitro</i>.	126
Общие сведения	126
Защита отдельных соединений	126
Защита простейших, бактерий и изолированных клеток млеко- питающих	131
Литература	134
Глава 7. Роль фармакологических свойств индолилалкиламинов в гипок- сическом механизме их радиозащитного действия	137
Реакция чувствительных к серотонину образований различных органов на индолилалкиламины	137
Сосудосуживающее действие индолилалкиламинов в условиях целостного организма	145
Влияние индолилалкиламинов на кровоснабжение кроветворных и некоторых других органов	151
Изменение напряжения кислорода в органах животных под вли- янием индолилалкиламинов	158
Литература	170
Глава 8. Окислительное дезаминирование и радиозащитный эффект ин- долилалкиламинов.	175
Общие сведения	175
Основные свойства MAO и влияние на ее активность ряда веществ	176
Влияние ингибиторов MAO на противолучевую активность ин-	

долилалкиламинов	182
Связь между химическим строением индолилалкиламинов и их атакуемостью МАО	184
Влияние ингибиторов МАО на фармакологические свойства индо- лилалкиламинов	187
Л и т е р а т у р а	193

Петр Григорьевич Жеребченко

**ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ СВОЙСТВА
ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНОВ**

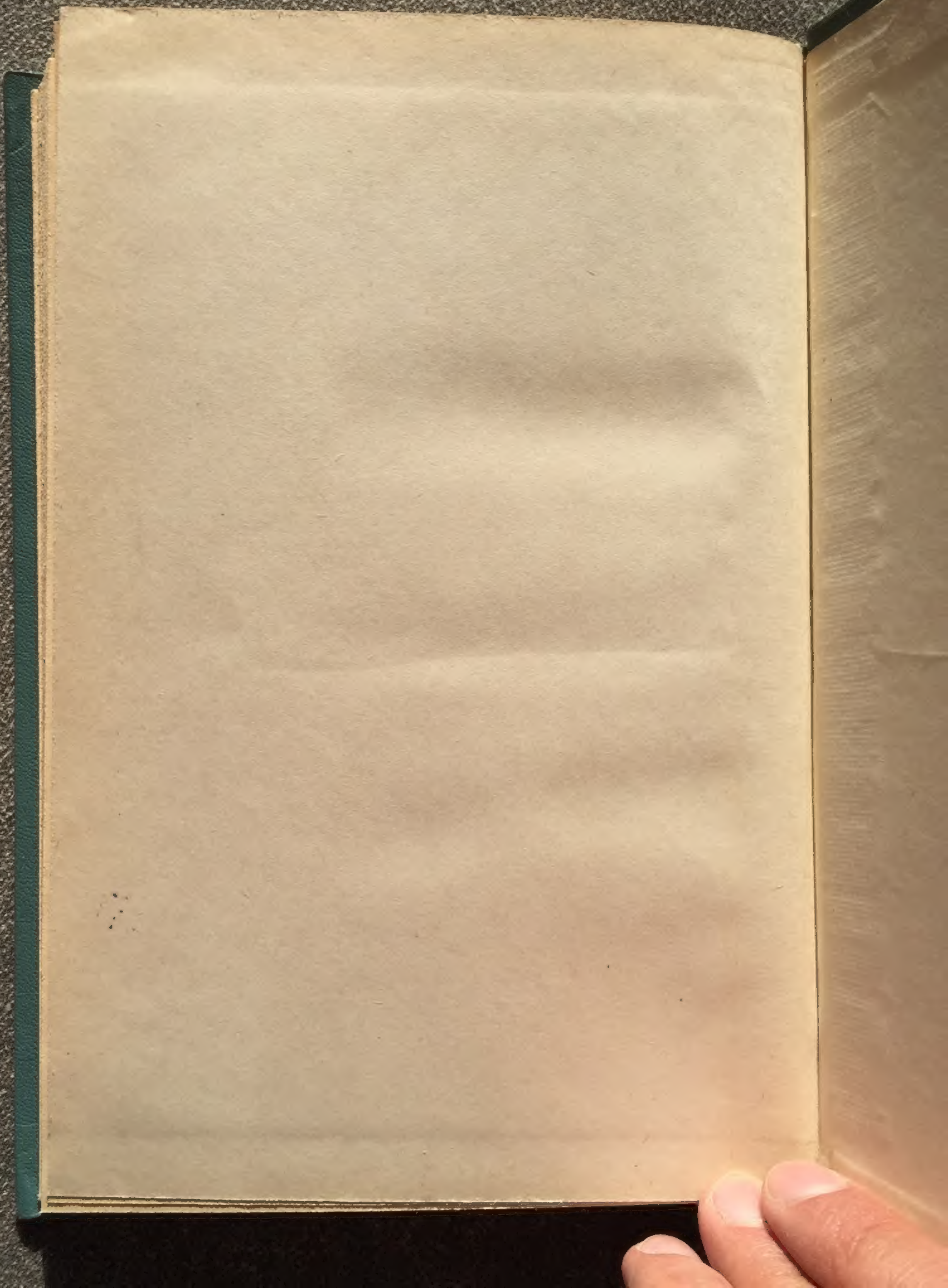
Редактор *Л. Н. Раздобарина*
Художественный редактор *А. С. Александров*
Художник *Е. В. Шворог*
Технический редактор *А. Л. Гулина*
Корректор *О. В. Буй*

Сдано в набор 1/X 1970 г. Подп. к печ. 21/VII 1971 г.
Т-12037 Формат 60×90¹/₁₆ Бумага тип. № 2
Усл. печ. л. 12,5 Уч.-изд. л. 13,84 Тираж 1000 экз.
Цена 1 р. 54 к. Зак. изд. 68205 Зак. тип. 1286
Атомиздат, Москва, К-31, ул. Жданова. 5/7.

Московская типография № 6 Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР
Москва, Ж-88, 1-й Южно-портовый пр., 17.

151 r
N 2
185
1280

ML
CP



27

10.54K.

ВОНПІШІЛКАМ ЧИ
БІДІСІВІ СВОЇМ
ПРІТІВ

ПІДЖЕВІ